

ИЗВЕСТНЫЕ И МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ И ВАЗОАКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА ПРИ КАПИЛЛЯРНОЙ ГЕМАНГИОМЕ СЕТЧАТКИ

Нероев В.В., Балацкая Н.В., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Резюме. В настоящее время патогенез развития капиллярной гемангиомы сетчатки изучен недостаточно. В связи с этим исследование уровней цитокинов в биологических жидкостях представляется весьма актуальным с целью расширения знаний о механизмах развития заболевания и поиска таргетной терапии. В представленном исследовании изучено содержание в сыворотке крови, слезной жидкости и стекловидном теле гемопоэтических и вазоактивных факторов роста у пациентов с капиллярной гемангиомой сетчатки. Всего обследовано 26 пациентов с ангиоматозом сетчатки. В качестве контроля использовали пробы сыворотки крови ($n = 23$) и слезной жидкости ($n = 10$) практически здоровых людей в возрасте от 22 до 46 ($27,4 \pm 1,4$ года) лет. Для сравнительной оценки концентраций цитокинов в стекловидном теле пациентов с капиллярной гемангиомой сетчатки использовали образцы стекловидного тела 6 пациентов (средний возраст $33 \pm 4,7$ года; от 21 до 49 лет) с регматогенной отслойкой сетчатки. Концентрацию цитокинов в пробах определяли методом мультиплексного анализа на платформе xMAP в программе LumineXxPONENT 3.1, с помощью наборов ProcartaPlex (eBioscience, Австрия). В результате проведенной работы получена подробная характеристика вазоактивных факторов при капиллярной гемангиоме сетчатки. Выявлены нарушения в хемокиновой регуляции. В сыворотке крови было выявлено достоверное увеличение концентраций 3 вазоактивных факторов – PDGF-BB, HGF и PlGF-1, при снижении хемокинов – MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β . Частота выявления PlGF-1 и MIP-1 α также достоверно отличалась от группы контроля. SCF достоверно чаще определялся у пациентов с ангиоматозом сетчатки только на системном уровне. Показаны корреляционные связи между показателями PDGF-BB и PlGF-1, а также PlGF-1 и MIP-1 β . В слезной жидкости показано достоверное увеличение концентраций VEGF-A, HGF, VEGF-D, а также MCP-1. Отмечена инверсия концентраций PDGF-BB в сыворотке крови и слезной жидкости. Анализ внутриглазных уровней цитокинов выявил достоверное увеличение концентраций VEGF-A и HGF, при выраженном снижении MIP-1 α и MIP-1 β . Фактор роста PDGF-BB в 100% случаев определялся только в стекловидном теле пациентов с ангиоматозом сетчатки. С учетом выявленных характерных сдвигов

Адрес для переписки:

Новикова Анна Юрьевна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения РФ
105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская,
14/19.
Тел.: 8 (905) 726-28-83.
E-mail: ayukolesnikova@gmail.com

Address for correspondence:

Novikova Anna Yu.
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-
Chernogryazskaya str., 14/19.
Phone: 7 (905) 726-28-83.
E-mail: ayukolesnikova@gmail.com

Образец цитирования:

В.В. Нероев, Н.В. Балацкая, А.Ю. Новикова, М.В. Рябина, П.А. Илюхин «Известные и малоизученные гемопоэтические и вазоактивные факторы роста при капиллярной гемангиоме сетчатки» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 943-956. doi: 10.15789/1563-0625-PAL-2002
© Нероев В.В. и соавт., 2020

For citation:

V.V. Neroyev, N.V. Balatskaya, A.Yu. Novikova, M.V. Ryabina, P.A. Ilyukhin "Proven and less studied hematopoietic and vasoactive growth factors in retinal capillary hemangioma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 943-956. doi: 10.15789/1563-0625-PAL-2002
DOI: 10.15789/1563-0625-PAL-2002

интраокулярной продукции HGF/SF при капиллярной гемангиоме сетчатки, представляется актуальным поиск способов его ингибирования, что может стать основой новой терапевтической стратегии в лечении ангиоматоза сетчатки.

Ключевые слова: капиллярная гемангиома сетчатки, ген *VHL*, синдром Гиппеля–Линдау, патогенез, цитокины

PROVEN AND LESS STUDIED HEMATOPOIETIC AND VASOACTIVE GROWTH FACTORS IN RETINAL CAPILLARY HEMANGIOMA

Neroev V.V., Balatskaya N.V., Novikova A.Yu., Ryabina M.V.,
Plyukhin P.A.

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Abstract. Pathogenesis of retinal capillary hemangioma has not been sufficiently studied at the present time. Therefore, the study of cytokine levels in biological fluids seems to be very relevant in order to increase knowledge about the mechanisms of the disease development and searching for targeted therapies. The content of hematopoietic and vasoactive growth factors in blood serum, lacrimal fluid, and vitreous body was studied in patients with retinal capillary hemangioma. A total of 26 patients with retinal angiomas were examined. The samples of blood serum ($n = 23$) and lacrimal fluid ($n = 10$) from practically healthy people aged 22 to 46 (27.4 ± 1.4 years) were used as a control. To perform comparative assessment of cytokine concentrations in the vitreous body of patients with retinal capillary hemangioma, were used samples of the vitreous body from 6 patients (average age 33 ± 4.7 years; from 21 to 49 years) with rhegmatogenous retinal detachment. To measure the cytokine concentrations, we applied multiplex analysis technique using the xMAP platform with LuminexXPONENT 3.1 program and ProcartaPlex sets (eBioscience, Austria). A detailed characteristic of vasoactive factors in capillary retinal hemangioma was obtained as a result of this work. Some disorders in chemokine regulation were identified. There was a significant increase in serum concentrations of three vasoactive factors, i.e., PDGF-BB, HGF, and PIGF-1, with a decrease in chemokines (MCP-1, MIP-1 α , and MIP-1 β). The frequencies of PIGF-1 and MIP-1 α detection also significantly differed from the control group. SCF was significantly more often determined in patients with retinal angiomas only at the systemic level. Correlations between PDGF-BB and PIGF-1, as well as PIGF-1 and MIP-1 β were shown. A significant increase in VEGF-A, HGF, VEGF-D, as well as MCP-1 concentrations was shown in the lacrimal fluid. The inversion of PDGF-BB concentrations in serum and lacrimal fluid was noted. Analysis of intraocular cytokine levels revealed a significant increase in VEGF-A and HGF concentrations, with marked decrease in MIP-1 α and MIP-1 β . PDGF-BB in 100% of cases was determined only in vitreous body of patients with retinal angiomas. With respect to the revealed characteristic shifts of HGF/SF intraocular production in retinal capillary hemangioma, it seems relevant to search ways for its inhibition, thus providing potential basis for a new therapeutic strategy in treatment of retinal angiomas.

Keywords: retinal capillary hemangioma, *VHL* gene, von Hippel–Lindau syndrome, pathogenesis, cytokines

Введение

Капиллярная гемангиома сетчатки (КГС) — это доброкачественная сосудистая опухоль, гистологическая структура которой представлена капилляроподобными каналами, окруженными вакуолизированной стромой и мелкими опухоле-

подобными клетками, экспрессирующими маркеры стволовых клеток [13, 51].

Довольно часто КГС выявляется в сочетании с синдромом Гиппеля–Линдау (синдромом von Hippel–Lindau (*VHL*)). Синдром *VHL* относится к орфанным, аутосомно-доминантным, мультисистемным прогрессирующим заболеваниям,

возникает в результате мутаций в гене-супрессоре опухолевого роста *VHL* (ген *VHL*) и ассоциирован с развитием целого ряда доброкачественных и злокачественных опухолей, а также кист различных локализаций [17, 49]. Частота встречаемости синдрома *VHL* достаточно низка и варьирует в различных популяциях от 1:36000 до 1:85000, при этом пенетрантность заболевания составляет более 52% для пациентов в возрасте 30 лет и достигает 95% к возрасту 60 лет [16, 45, 49].

КГС встречается у 68-85% пациентов с синдромом *VHL* и в 43-50% случаев регистрируется как первое проявление данного заболевания [8, 45, 52, 54]. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 25 лет [15].

Наряду с наследственными ангиоматозами сетчатки, отмечаются также спорадические случаи их возникновения [46, 54]. По данным исследования Neumann Н.Р.Н., Chang J.Н. и соавт. [15, 40], частота спорадических случаев КГС составляет 15%.

Несмотря на доброкачественный характер КГС и, как правило, медленное прогрессирующее течение, прогноз для зрительных функций всегда остается весьма неблагоприятным. При росте КГС возникают осложнения экссудативного и тракционного характера, которые могут привести к необратимой потере зрения и инвалидизации [2].

Поэтому разработка подходов к ранней диагностике ангиоматоза сетчатки является актуальной задачей, так как позволит сохранить зрение и обеспечить пациентам высокое качество жизни.

Ввиду высокой частоты встречаемости КГС при синдроме *VHL*, своевременная ее диагностика определяет дальнейшее обследование и выявление других системных проявлений заболевания, что крайне важно для сохранения жизни пациентов.

Отсутствие целенаправленной терапии КГС в первую очередь обусловлено недостаточно изученным патогенезом; также неизвестными остаются факторы, вызывающие прогрессирование заболевания.

На сегодня известно более 1500 герминальных и соматических мутаций гена *VHL* [41].

В условиях нормы его белковый продукт (pVHL) связывается с гидроксильрованным гипоксия-индуцибельным фактором 1 α (HIF-1 α) и служит компонентом распознавания комплекса E3-убиквитинлигазы, включающего Cul2 (Cullin2), Elongin B и C и Rbx1 (Ring-boxprotein1). В условиях нормоксии E3-убиквитинлигаза от-

вечает за полиубиквитинирование HIF-1 α с последующей его протеасомной деградацией [39]. При мутациях в гене *VHL* недеградированный HIF-1 α образует гетеродимер с HIF-1 β , последний транслоцируется в ядро и приводит к усилению экспрессии генов целого ряда цитокинов, в первую очередь, медиаторов ангиогенеза: васкулоэндотелиального (VEGF-A), тромбоцитарного (PDGF-BB) и трансформирующего фактора роста (TGF), эритропоэтина (Epo) [22]. Кроме того, по данным Nordstrom-O'Brien M. и соавт., поражения *VHL* гена ассоциируются с продукцией фактора роста фибробластов (FGF) и эпидермального фактора роста (EGF) [41].

Следует отметить, что вышеуказанные вазоактивные соединения VEGF-A и PDGF-BB, в частности характер их системной продукции, наиболее хорошо изучены в клинике синдрома *VHL*, однако в литературе встречается крайне ограниченное количество данных, непосредственно касающихся их локального (внутриглазного) синтеза при КГС [10, 14, 21, 27, 29, 36, 43].

В настоящее время появляется все больше сообщений о новых цитокиновых молекулах, ответственных за рост сосудов, таких как: плацентарный фактор роста (PIGF-1), фактор роста гепатоцитов (HGF), имеющий также другое название – рассеивающий фактор (SF), а также медиатор лимфангиогенеза VEGF-D [10, 11, 12, 20, 37, 43]. Роль этих медиаторов при КГС сетчатки остается неизученной.

Известно, что ангиогенез и воспаление являются важными звеньями в патогенезе различных глазных заболеваний. Имеются работы, свидетельствующие о нарушении со стороны локальной продукции целого ряда хемокинов: макрофагальных белков воспаления 1 α и 1 β (MIP-1 α и MIP-1 β), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), при увеальной меланоме, пролиферативной диабетической ретинопатии и регматогенной отслойке сетчатки [18, 28, 48]. Роль этих медиаторов в возникновении и развитии ангиоматоза сетчатки в настоящее время также остается неопределенной.

Данные немногочисленных публикаций (базирующихся на результатах иммуногистохимических исследований и электронной микроскопии) свидетельствуют о том, что опухолевой пролиферации при КГС подвержено несколько типов клеток [24].

Полагают, что в формировании КГС вносят вклад стволовые клетки костного мозга. Так, в исследовании Chi-Chao Chan и соавт. [13]

продемонстрировано, что опухолеподобные клетки КГС экспрессировали маркеры CD133⁺ и CD34⁺.

Имеются данные, отражающие изменения концентрации факторов гемопоэза в крови, в частности, факторов стволовых клеток (SCF) и стромальных клеток-1α (SDF-1α), при КГС и других системных поражениях ассоциированных с синдромом *VHL* [13, 14, 33, 47, 59].

Проведение целенаправленного исследования локальной и системной продукции вышеуказанных факторов при КГС является очень актуальным, т.к. позволит получить новые знания о патогенезе, выделить потенциальные биологические маркеры для диагностики и прогноза данного заболевания, способствовать определению возможных молекул для разработки таргетной терапии ангиоматоза сетчатки.

Цель работы — определение содержания известных и малоизученных вазоактивных и гемопоэтических факторов роста в сыворотке крови (СК) и жидкостных средах глаза (слезной жидкости (СЖ) и стекловидном теле (СТ)) пациентов с КГС.

Материал и методы

Обследованы 26 пациентов с КГС (рис. 1 А, Б; см. 3-ю стр. обложки), проходивших лечение в отделе патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

У 15 (57,7%) пациентов КГС обнаружена в ассоциации с болезнью Гиппеля–Линдау. Системные проявления заболевания характеризовались наличием гемангиобластомы мозжечка и/или спинного мозга, кист почек и поджелудочной железы, карциномы почки. В 7 случаях (27%) имелись анамнестические данные о наследственном характере заболевания.

Диагноз «КГС» был установлен на основании анамнеза и данных стандартных и специальных офтальмологических методов исследования. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало: визометрию, тонометрию, рефрактометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию,

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С КГС

TABLE 1. MAIN CHARACTERISTICS OF THE GROUP OF PATIENTS WITH RETINAL CAPILLARY HEMANGIOMA

Характеристика Characteristic	Значение Value
Количество пациентов Number of patients	26
Пол, мужчины/женщины Gender, men/women	10/16
Средний возраст (min-max) Average age (min-max)	30 (19-53)
Монолатеральное поражение Monolateral lesion	13 (50%)
Билатеральное поражение Bilateral lesion	13 (50%)
Ассоциация КГС с синдромом VHL Association of RCH with <i>VHL</i> syndrome	15 (57,7%)
Гемангиобластома мозжечка Cerebellar hemangioblastoma	12 (80%)
Гемангиобластома спинного мозга Spinal cord hemangioblastoma	10 (66,7%)
Кисты почек Kidney cysts	6 (40%)
Кисты поджелудочной железы Pancreatic cysts	4 (26,7%)
Карцинома почки Renal cell carcinoma	1 (6,7%)

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Количество глаз Number of eyes	39
Среднее количество опухолей в одном глазу (min-max) Average number of tumors in one eye (min-max)	2,3 (1-9)
Локализация КГС в глазу, количество КГС Localization of RCH in the eye, the number of RCH	102
Крайняя или средняя периферия сетчатки Extreme or middle periphery of the retina	(92,7%)
Юкстапапиллярная локализация* Juxtapapillary localization*	8 (7,3%)
Экссудативные осложнения КГС, количество глаз Exudative complications of RCH, number of eyes	
Локальная отслойка сетчатки в области КГС Local retinal detachment in the area of RCH	12 (30,8%)
Распространенная отслойка сетчатки Widespread retinal detachment	6 (15,4%)
Тотальная отслойка сетчатки Total retinal detachment	2 (5,1%)
Макулярный отек Macular edema	16 (41%)
Отложение твердого экссудата Deposition of hard exudate	21 (53,8%)
Вторичная глиальная пролиферация, число глаз Secondary glial proliferation, number of eyes	
Эпиретинальный фиброз в зоне КГС Epiretinal fibrosis over the RCH	22 (56,4%)
Макулярная эпиретинальная мембрана Epimacular membrane	17 (43,6%)
Геморрагические осложнения КГС, число глаз Hemorrhagic complications of RCH, number of eyes	
Геморрагии в зоне КГС Hemorrhages in the area of RCH	8 (20,5%)
Частичный гемофтальм Partial hemophthalmus	1 (2,6%)

Примечание. * – к юкстапапиллярной локализации были отнесены образования, расположенные на зрительном нерве или в прилегающей к нему сетчатке.

Note. Tumors located on the optic nerve or in the retina adjacent to it were classified as juxtapapillary localization.

фундус-фоторегистрацию, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию сетчатки и ультразвуковое исследование с использованием режимов В-сканирования, эхосканирования, цветовой доплеровской картирования и импульсной доплерографии.

7 больным (4 женщинам и 3 мужчинам, средний возраст $25,1 \pm 3,5$ года) с КГС, осложненной отслойкой сетчатки, было проведено хирургическое лечение.

Иммунологические исследования выполнялись на базе отдела иммунологии и вирусологии

ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Забор крови и СЖ проводили до каких-либо манипуляций. СЖ (без стимуляции) отбиралась стерильной градуированной пипеткой из нижнего конъюнктивального свода в объеме 25-50 мкл в микропробирки «Eppendorf». Кровь забирали из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки без активатора свертывания. СК получали, используя стандартные методики.

Забор проб СТ выполнялся непосредственно в начале хирургического вмешательства (витрэктомии).

Контролем служил материал СК (n = 23) и СЖ (n = 10) практически здоровых людей в возрасте от 22 до 46 (27,4±1,4 года) лет. Группу сравнения для оценки концентраций цитокинов в СТ пациентов с КГС сетчатки составили 6 пациентов

(средний возраст 33±4,7 года; от 21 до 49 лет) с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС).

До проведения исследования собранный биоматериал хранился при температуре -70 °С. Концентрацию цитокинов в пробах определяли методом мультиплексного анализа на платформе xMAP (прибор «MAGPIX», Luminex Corporation, США) в программе Luminexx PONENT 3.1, с помощью наборов Procarta Plex (eBioscienc, Австрия).

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoftInc, США). Оценка нормальности распределения проведена методом Колмогорова–Смирнова. Учитывая распределение части параметров, отличное от нормального, сравнительный анализ проводился непараметрическими методами. Показатели содержания цитокинов в биологических жидкостях представлены в

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СК ПАЦИЕНТОВ С КГС

TABLE 2. CONTENT OF CYTOKINES (pg/ml) IN THE BS OF PATIENTS WITH RCH

Цитокин Cytokine	КГС / RCH (n = 26)				Контроль / Control (n = 23)			
	Частота выявления Detection rate		Min-Max	M±m	Частота выявления Detection rate		Min-Max	M±m
	абс. abs.	%			абс. abs.	%		
VEGF-A	23	88,5	22,7-2817,2	407,1±117,5	23	100	30,4-2441,0	401,0±138,6
PDGF-BB	26	100	22,2-615,1	387,8±34,1* p ≤ 0,001 ↑	22	95,7	8,5-568,2	109,6±27,5
HGF	26	100	27,1-336,2	112,0±18,2* p = 0,02 ↑	21	91,3	5,94-171,80	76,4±11,2
PIGF-1	24* p ≤ 0,001	92,3	8,1-472,3	173,5±34,5* p ≤ 0,001 ↑	6	26,1	3,91-194,60	39,1±13,7
VEGF-D	5	19,2	3,2-18,9	6,7±3,1	3	13	6,0-17,4	11,5±3,3
MIP-1α	5* p ≤ 0,001	19,2	2,3-12,1	5,4±1,2* p = 0,002 ↓	19	82,6	3,8-60,5	17,5±3,7
MIP-1β	14	53,8	12,2-76,2	33,1±4,6* p ≤ 0,001 ↓	16	69,6	19,3-367,5	186,4±23,0
MCP-1	22	84,6	6,1-138,6	40,0±7,7* p = 0,02 ↓	21	91,3	11,9-244,0	85,5±14,2
SCF	22* p = 0,01	84,6	1,66-23,20	6,3±0,8 ↑	11	47,8	2,6-8,8	4,8±0,6
SDF-1α	24	92,3	92,7-597,3	284,4±22,0	21	91,3	103,6-960,4	347,8±56,5

Примечание. n – количество проб; * – достоверность отличия показателей относительно контроля (p < 0,05).

Note. n, number of samples; *, reliability of the differences in indicators in comparison with the control group (p < 0.05).

формате: $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для определения достоверности различий (p) показателей двух независимых выборок использовали U -критерий Манна–Уитни. При сравнении частот выявления цитокинов использовался точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического рангового r -коэффициента Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования содержания цитокинов в СК пациентов с КГС представлены в таблице 2.

При исследовании образцов СК были выявлены достоверные изменения в концентрации 6 цитокинов: увеличение содержания таких vasoактивных факторов, как: PDGF-BB, HGF

и PIGF-1, при снижении уровня хемокинов – MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β . При этом частота выявления PIGF-1 и MIP-1 α также достоверно отличалась от группы контроля. Несмотря на отсутствие различий в концентрациях SCF, обнаружено, что данный гемостатический фактор достоверно чаще определялся у пациентов с КГС (84,8% против 47,8%).

При проведении корреляционного анализа были выявлены сильная прямая связь между показателями PDGF-BB и PIGF-1 ($r = 0,8$; $p < 0,05$), а также обратная связь между PIGF-1 и MIP-1 β ($r = -0,8$; $p < 0,05$).

Анализ содержания цитокинов в СЖ (табл. 3) показал достоверное увеличение концентрации следующих факторов роста – VEGF-A, HGF, VEGF-D, а также MCP-1.

Анализ интраокулярных (в СТ) уровней цитокинов у пациентов с КГС выявил достоверное повышение содержания VEGF-A и HGF. В то же время показатели MIP-1 α и MIP-1 β оказались статистически значимо в 4 и 9 раз сниженными

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СЖ ПАЦИЕНТОВ С КГС

TABLE 3. CONTENT OF CYTOKINES (pg/ml) IN THE TF OF PATIENTS WITH RCH

Цитокин Cytokine	КГС / RCH (n = 38)				Контроль / Control (n = 10)			
	Частота выявления Detection rate		Min-Max	M \pm m	Частота выявления Detection rate		Min-Max	M \pm m
	абс. / abs.	%			абс. / abs.	%		
VEGF-A	38	100	50,6-14420,8	3074,3 \pm 467,2* p = 0,03 \uparrow	9	90	214,5-2952,3	1627,1 \pm 314,1
PDGF-BB	38	100	22,2-255,7	106,6 \pm 10,1	10	100	6,6-189,9	76,5 \pm 24,4
HGF	38	100	28,0-7568,3	360 \pm 206,5* p = 0,02 \uparrow	10	100	46,9-156,3	97,3 \pm 11,6
PIGF-1	27	71,1	2,2-51,1	20,5 \pm 3,0	9	90	3,7-62,2	22,4 \pm 5,6
VEGF-D	13	34,2	7,5-21,0	12,7 \pm 1,3* p = 0,02 \uparrow	5	50	4,2-9,3	7,4 \pm 0,9
MIP-1 α	27	71,1	1,9-16,3	7,7 \pm 1,1	9	90	1,8-14,5	6,6 \pm 1,2
MIP-1 β	21	55,3	9,4-111,3	69,5 \pm 12,9	3	30	12,0-17,4	13,8 \pm 1,8
MCP-1	37	97,4	6,14-474,10	128,0 \pm 17,7* p = 0,006 \uparrow	10	100	6,7-107,3	46,0 \pm 11,0
SCF	20	52,6	1,6-14,4	4,6 \pm 0,8	7	70	2,1-6,3	4,01 \pm 0,60
SDF-1 α	38	100	48,3-1161,5	531,0 \pm 82,6	10	100	153,0-904,7	360,3 \pm 83,0

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СТ ПАЦИЕНТОВ С КГС

TABLE 4. CONTENT OF CYTOKINES (pg/ml) IN THE VH OF PATIENTS WITH RCH

Цитокин Cytokine	КГС / RCH (n = 7)				Контроль / Control (n = 6)			
	Частота выявления Detection rate		Min-Max	M±m	Частота выявления Detection rate		Min-Max	M±m
	абс. / abs.	%			абс. / abs.	%		
VEGF-A	7	100	17,8-6222,2	2812,6±652,3* p = 0,008 ↑	6	100	17,8-619,8	329,2±102,1
PDGF-BB	7	100	6,6-26,5	20,0±2,8	–	–	–	в пробах не выявляется not detected in samples
HGF	7	100	78,8-8466,7	5595,2±982,2* p = 0,03 ↑	6	100	279,0 -2160,1	1136,8±275,5
PIGF-1	5	71,4	8,0-55,0	28,5±8,2	1	16,7	–	8,34
VEGF-D	6	85,7	11,3-35,7	25,2±3,4	2	33,3	2,8-3,0	2,9±0,1
MIP-1α	7	100	1,8-10,7	6,4±1,2* p = 0,003 ↓	6	100	22,0-43,7	26,7±3,4
MIP-1β	6	85,7	5,6-22,8	10,2±2,6* p = 0,003 ↓	6	100	80,4-117,2	92,87±5,40
MCP-1	7	100	43,3-4271,8	1743,6±496,6	6	100	462,6-7386,7	2397,5±1054,6
SCF	7	100	1,6-61,7	18,2±7,5	6	100	3,8-35,2	14,70±5,04
SDF-1α	7	100	129,0-377,2	206,7±35,0	6	100	151,8-213,2	197,3±9,5

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ми по сравнению с таковыми пациентов с РОС (табл. 4). PDGF-BB в 100% случаев определялся только в СТ пациентов с КГС.

Обсуждение

В настоящее время значимая роль в патогенезе заболеваний, характеризующихся процессами неоваскуляризации, отводится таким факторам роста, как VEGF-A и PDGF-BB.

VEGF-A является мощным митогеном для эндотелиальных клеток, повышает проницаемость сосудистой стенки, способствует синтезу медиаторов воспаления [3, 4].

Los. M и соавт. [36] в своем исследовании определяли концентрацию VEGF-A в жидкости передней камеры глаза, в СК, моче и жидкости, полученной из кист почек у пациентов с синдромом VHL. У 80% пациентов VEGF-A обнаруживался в жидкости передней камеры глаза, средняя концентрация которого составила 51±10 пг/мл

(диапазон от 22 до 111) и была достоверно выше (p < 0,001) в сравнении с контрольной группой. Следует отметить, что выявляемые у пациентов КГС были небольших размеров, а у некоторых поражение сетчатки вовсе не встречалось.

Было показано, что в гемангиобластомах VEGF-A могут экспрессировать стромальные и эндотелиальные клетки [44]. Значительные концентрации данного медиатора выявлялись как при опухолях, ассоциированных с болезнью Гиппеля–Линдау, так и при спорадических гемангиомах сетчатки.

PDGF-BB является многофункциональным ростовым фактором, который передает сигналы через PDGFR-α и PDGFR-β [56]. Помимо прямого влияния на ангиогенез путем индукции, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток он также способствует ремоделированию, созреванию и стабилизации сосудов за счет привлечения перicyтов и сосудистых гладкомышечных клеток в новообразованные сосуды [5].

Кроме того, было показано, что PDGF-BB модулирует экстрамедуллярный гемопоэз и ангиогенез посредством активации продукции EPO в стромальном компартменте опухолей. Секретируемый опухолями, по эндокринному механизму, PDGF-BB способен попадать в кровоток и вызывать системные эффекты, дополнительно поддерживая рост новообразования за счет улучшения его питания и снабжения кислородом [57].

Известно, что в гемангиобластомах сетчатки, зрительного нерва и ЦНС обнаруживается экспрессия PDGF-BB, EPO и его рецепторов [10, 14, 27, 29].

PDGF-BB обладает способностью к индукции синтеза VEGF, что обуславливает поддержание пролиферации эндотелиальных клеток и перитцитов [35].

При анализе уровня цитокинов у пациентов с ангиоматозом сетчатки VEGF-A статистически значимо выявлялся в среднем на более высоком уровне в СЖ ($3074,3 \pm 467,2$ пг/мл) и СТ ($2812,6 \pm 652,3$ пг/мл), что отражает его активную локальную продукцию и согласуется с данными литературы о его участии в патогенезе КГС.

Обращает внимание инверсия концентраций PDGF-BB на системном и локальном уровне. Так, нами отмечалось достоверное увеличение содержания PDGF-BB ($387,8 \pm 34,1$ пг/мл, $p \leq 0,001$) в крови пациентов с КГС по сравнению с таковым в группе контроля, однако концентрации этого медиатора в СЖ были ниже, чем в СК, и сопоставимы с уровнем его локальной продукции ($106,6 \pm 10,1$ пг/мл, $p > 0,05$) в норме. Не исключено, что повышение сывороточной концентрации PDGF-BB могло быть обусловлено наличием системных опухолей у ряда пациентов с КГС, ассоциированных с синдромом *VHL* (табл. 1).

Обнаружение PDGF-BB в пробах СТ только пациентов с КГС отражает его непосредственное участие в патогенезе заболевания. В СТ концентрация была значительно ниже, чем в СЖ и СК.

По данным зарубежной литературы отмечается, что в развитии КГС также принимает участие PIGF-1. В исследованиях Natva E. и Bohling T. и соавт. [10, 23] было продемонстрировано, что стромальные клетки опухоли наряду с VEGF, его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2 обильно экспрессируют PIGF.

PIGF является членом семейства VEGF и обладает высоким сродством к VEGFR-1 [43]. Экспрессия PIGF происходит преимущественно во время эмбрионального развития и обнаруживается в здоровых тканях и крови в достаточно не-

высоких концентрациях. PIGF прямо и косвенно способствует ангиогенезу. Показано, что прямое индуцирование осуществляется непосредственно через рецептор VEGFR-1; непрямой ангиогенез осуществляется путем препятствия связывания VEGF-A с VEGFR-1, приводя к его вытеснению и связыванию с VEGFR-2, обладающим самой сильной проангиогенной активностью, что дополнительно усиливает ангиогенный сигнал [7]. Кроме того, PIGF может выступать в роли хемотактанта для лейкоцитов, последние, в свою очередь, способствуют усилению ангиогенеза и воспалительного ответа [31].

В нашем исследовании частота выявления ($92,3\%$ ($n = 24$), $p \leq 0,001$) и средний уровень ($173,5 \pm 34,5$ пг/мл, $p \leq 0,001$) PIGF-1 были достоверно выше только в СК пациентов с ангиоматозом сетчатки.

Корреляционный анализ позволил выявить тесную системную взаимосвязь между показателями PDGF-BB и PIGF-1 ($r = 0,8$, $p < 0,05$) в СК.

Несмотря на отсутствие достоверного повышения локальной продукции PIGF-1, нельзя исключить его роль в развитии КГС, учитывая способность потенцировать действие VEGF-A, активировать VEGFR-2 и принимать участие в воспалительных процессах.

Помимо VEGF-A в опухолях головного мозга, таких как гемангиобластомы, астроцитомы, невриномы, менингиомы, глиобластомы, была обнаружена экспрессия VEGF-D [26]. В первую очередь VEGF-D является лимфангиогенным фактором и участвует в формировании и поддержании лимфатических сосудов, которые отсутствуют как в головном мозге, так и в глазу [6]. Предполагают, что данный фактор может принимать непосредственное участие в ангио- и лимфогенезе и процессах, способствующих прогрессированию и метастазированию опухолей.

В исследовании Weickhardt A.J. и соавт. было отмечено, что у пациентов с колоректальным раком высокая экспрессия VEGF-D в опухолевой ткани была предиктором устойчивости к бевацизумабу (Авастин) [55].

В группе пациентов с ангиоматозом сетчатки определялось достоверное локальное (СЖ) повышение VEGF-D в среднем до $12,7 \pm 1,3$ пг/мл, что может свидетельствовать о его участии в патогенезе заболевания. К сожалению, нам не удалось выявить достоверных отличий интраокулярной (в СТ) секреции VEGF-D, возможно, в силу небольшой выборки ($n = 7$). Однако его средний

показатель у пациентов с КГС почти в 7 раз превышал показатель пациентов с РОС.

Наибольший интерес представляет выявленная нами в группе пациентов с ангиоматозом сетчатки повышенная продукция HGF/SF в СК ($112,0 \pm 8,2$ пг/мл, $p = 0,02$), а также в СЖ ($360,0 \pm 206,5$ пг/мл, $p = 0,02$) и СТ ($5595,2 \pm 982,2$ пг/мл, $p = 0,03$). Следует отметить, что интраокулярный уровень HGF значительно превышал уровни всех остальных цитокинов выявляемых в СТ.

Такая активная продукция HGF/SF на локальном и системном уровнях явно указывает на его непосредственное участие в патогенезе заболевания. Данные исследований о содержании HGF/SF в биологических жидкостях при КГС в доступной литературе найдены не были.

В настоящее время известно, что HGF/SF является мощным митогеном для гепатоцитов, а также тесно связан с ангиогенезом, ростом, пролиферацией и дифференцировкой многих типов клеток, включая опухолевые клетки [37]. Установлено, что экспрессия белка HGF/SF тесно связана с мутациями гена *VHL* [42].

В исследованиях Sebulla С.М. и Cheng Y. было выявлено значительное повышение концентрации HGF во внутриглазной жидкости пациентов с ретинобластомой [27, 49].

Известно, что HGF/SF способен индуцировать экспрессию вазопротерогенных факторов VEGF и PlGF тем самым частично опосредуя свои ангиогенные свойства [12, 58]. Активация сигнальной системы HGF/SF может быть одной из причин устойчивости КГС к антиангиогенной терапии.

Синергизм действия HGF/SF и VEGF-A приводит к активации эндотелия с последующим увеличением синтеза ряда индукторов воспалительного сигнала – MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β [38].

Хемокины изначально были описаны как медиаторы, ответственные за рекрутирование лейкоцитов в очаг воспаления. Однако в последние годы стало ясно, что функция хемокинов выходит далеко за эти рамки. Так, в ряде работ описано их участие, как в физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе при хроническом воспалении, фиброзе, опухолевом росте и метастазировании. Из группы СС-хемокинов наиболее изучен MCP-1. Это макрофагальный хемоаттрактант, играющий роль в инициации и поддержании воспаления, а также являющийся мощным индуктором ангиогенеза и фиброзной

пролиферации [25, 32]. Экспрессия MCP-1, как было показано, значительно коррелирует с уровнями VEGF, TNF α и IL-8 [9, 34, 50].

В исследовании Wang Y. и соавт. [53] отмечено, что для быстро прогрессирующих и резистентных к множественным интравитреальным введениям ингибитора ангиогенеза ранибизумаба КГС была характерна воспалительная инфильтрация Т-лимфоцитами и макрофагами.

В работе Коненкова В.И. и соавт. [1] было показано, что у женщин с миомой матки доброкачественный опухолевый рост сопровождался снижением содержания в СК таких хемокинов, как MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β . При этом снижение их концентраций прямо коррелировало между собой. Таким образом, происходит нарушение функционирования хемокиновой сети.

В нашем исследовании у пациентов с ангиоматозом также было отмечено достоверное снижение концентраций MCP-1 ($40,0 \pm 7,7$ пг/мл, $p = 0,02$), MIP-1 α ($5,4 \pm 1,2$ пг/мл, $p = 0,002$) и MIP-1 β ($33,1 \pm 4,6$ пг/мл, $p \leq 0,001$) как в СК, так и интраокулярно (в СТ), что отражает изменение со стороны регуляторных механизмов контроля над клеточной миграцией при КГС.

Предполагается, что циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (EPC) при гемангиобластомах способны к миграции по оси SDF-1 α -CXCR-4 и последующей дифференцировке в зрелые эндотелиальные клетки [33, 59]. CXCR-4 представляет собой рецептор альфа-хемокинов, специфичный для SDF-1 α , который выступает в роли мощного хемоаттрактанта, а также регулирует пролиферацию клеток и их способность к выживанию [59].

Показано, что потеря функции белка *VHL* в гемангиобластомах ЦНС приводит к сверхэкспрессии CXCR-4, SDF-1 α и VEGF-A по сравнению с нормальной окружающей тканью [30]. Повышенная концентрация VEGF также способна приводить к увеличению SDF-1 α в сетчатке [14]. Высокий уровень экспрессии CXCR4 и SDF1 α был обнаружен как в стромальных, так и в эндотелиальных клетках КГС, связанных с болезнью Гиппеля–Линдау [33, 59]. Таким образом, SDF-1 α и VEGF генерируют мощный ангиогенный сигнал, что приводит к стимуляции процессов васкулогенеза в КГС.

SCF представляет собой плюрипотентный фактор роста, участвующий в ранних стадиях кроветворения, а также в развитии и функционировании половых клеток, меланоцитов и тучных клеток. Рецептором SCF является c-KIT, который

экспрессируется гемопоэтическими стволовыми клетками, ЕРС, тучными клетками, меланоцитами и зародышевыми клетками [48].

SCF и SDF-1 α усиливают хемотаксис нейрональных клеток-предшественников и могут действовать синергетически, стимулируя миграцию предшественников CD34 [19].

На основании этого в нашем исследовании мы изучили продукцию следующих факторов гемопоэза SDF-1 α и SCF.

Нам не удалось выявить достоверных изменений локальной концентрации SDF-1 α ; в СК уровень SDF-1 α не имел значимых отличий с таковым в группе здоровых.

Что касается SCF, то его концентрация в СК, СЖ и СТ также достоверно не отличалась от значений, полученных в контроле.

Однако SCF выявлялся достоверно в 1,8 раза чаще ($p = 0,01$) в СК пациентов с ангиоматозом сетчатки.

Не исключено, что SDF-1 α и SCF с различной степенью могут экспрессироваться на разных

этапах развития заболевания, однако это требует дальнейшего изучения.

Сравнительный анализ уровней цитокинов в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от особенностей клинической картины (локализация КГС, размер опухоли, наличие отслойки сетчатки, макулярного отека, эпиретинального фиброза, отложений липидного эксудата, геморрагических осложнений, системных проявлений синдрома VHL), не выявил каких-либо достоверных отличий.

Таким образом, проведено исследование и определены особенности продукции известных и малоизученных факторов ангиогенеза при КГС как на локальном, так и системном уровне, а также охарактеризованы нарушения в звене хемотаксисной регуляции.

Учитывая характерные сдвиги интраокулярной продукции HGF/SF при КГС, представляется актуальным поиск способов его ингибирования, что может стать основой новой терапевтической стратегии в лечении ангиоматоза сетчатки.

Список литературы / References

1. Коненков В.И., Королева Е.Г., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Новиков А.М., Дергачева Т.И. Изменения концентраций CCL-хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES и Eotaxin) в сыворотке крови женщин с миомой матки // *Акушерство и гинекология*, 2019. № 8. С. 107-111. [Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokofyev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M., Dergacheva T.I. Changes in the concentrations of CCL chemokines (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES and Eotaxin) in the blood serum of women with uterine myoma. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2019, no. 8, pp. 107-111. (In Russ.)]
2. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А., Рамазанова К.А. Дифференциальная диагностика капиллярных гемангиом сетчатки и вазопротлиферативных опухолей // *Российский офтальмологический журнал*, 2019. Т. 12, № 2. С. 39-47. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Novikova A.Yu., Ryabina M.V., Ilyukhin P.A., Ramazanova K.A. Differential diagnosis of retinal capillary hemangiomas and vasoproliferative tumors. *Rossiyskiy oftalmologicheskij zhurnal = Russian Journal of Ophthalmology*, 2019, Vol. 12, no. 2, pp. 39-47. (In Russ.)]
3. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Курчаева З.В. Интраокулярная и системная продукция эндотелина, эритропоэтина и VEGF-A при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии // *Вестник КазНМУ*, 2016. № 1. С. 257-262. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Kurchaeva Z.V. Intraocular and systemic levels of endothelin, erythropoietin and VEGF-A in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik KazNMU = Bulletin of Kazakh National Medical University*, 2016, no. 1, pp. 257-262. (In Russ.)]
4. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // *Вестник РАМН*, 2012. Т. 67, № 2. С. 23-34. [Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 67, no. 2, pp. 23-34. (In Russ.)]
5. Abramsson A., Lindblom P., Betsholtz C. Endothelial and nonendothelial sources of PDGF-B regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 112, pp. 1142-1151.
6. Achen M.G., Jeltsch M., Kukk E., Makinen T., Vitali A., Wilks A.F., Alitano K., Stacker A.S. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, Vol. 95, pp. 548-553.
7. Augustin A.J. Placenta growth factor (PlGF) and retinal vascular diseases-current knowledge from experimental and clinical studies. *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, 2016, Vol. 233, no. 1, pp. 57-65.

8. Binderup M.L.M., Stendell A.S., Galanakis M., Møller H.U., Kiilgaard J.F., Bisgaard M.L. Retinal hemangioblastoma: prevalence, incidence and frequency of underlying von Hippel–Lindau disease. *Br. J. Ophthalmol.*, 2018, Vol. 102, no. 7, pp. 942-947.
9. Bingle L., Brown N. J., Lewis C.E. The role of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications for new anticancer therapies. *J. Pathol.*, 2002, Vol. 196, pp. 254-265.
10. Bohling T., Hatva E., Kujala M., Claesson-Welsh L., Alitalo K., Haltia M. Expression of growth factors and growth factor receptors in capillary hemangioblastoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, Vol. 55, pp. 522-527.
11. Cao R., Xue Y., Hedlund E.M., Zhong Z., Tristaris K., Tondelli B., Lucchini F., Zhu Z., Dissing S., Cao Y. VEGFR1-mediated pericyte ablation links VEGF and PlGF to cancer-associated retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2010, Vol. 107, pp. 856-886.
12. Cebulla C.M., Jockovich M.E., Piña Y., Boutrid H., Alegret A., Kulak A., Hackam A.S., bhattacharya S.K., Feuer W.J., Murray T.G. Basic fibroblast growth factor impact on retinoblastoma progression and survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008, Vol. 49, no. 12, pp. 5215-5221.
13. Chan C.-C., Chew E.Y., Shen D., Hackett J., Zhuang Z. Expression of stem cells markers in ocular hemangioblastoma associated with von Hippel–Lindau (VHL) disease. *Mol. Vis.*, 2005, Vol. 11, pp. 697-704.
14. Chan C.-C., Collins A.B., Chew E.Y. Molecular pathology of eyes with von Hippel–Lindau (VHL) disease: a review. *Retina*, 2007, Vol. 27, no. 1, pp. 1-7.
15. Chang J.H., Spraul C.W., Lynn M.L., Drack A., Grossniklaus H.E. The two-stage mutation model in retinal hemangioblastoma. *Ophthalmic Genet.*, 1998, Vol. 19, no. 3, pp. 123-130.
16. Chew E.Y. Ocular manifestations of von Hippel–Lindau disease: clinical and genetic investigations. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2005, Vol. 103, pp. 495-511.
17. Chou A., Toon C., Pickett J., Gill A.J. Von Hippel–Lindau syndrome. *Front. Horm. Res.*, 2013, Vol. 41, pp. 30-49.
18. Dunavoelgyi R., Funk M., Sacu S., Georgopoulos M., Zlabinger G., Zehetmayer M., Schmidt-Erfurth U. Intraocular activation of angiogenic and inflammatory pathways in uveal melanoma. *Retina*, 2012, Vol. 32, no. 7, pp. 1373-1384.
19. Dutt P., Wang J.F., Groopman J.E. Stromal cell-derived factor-1 alpha and stem cell factor/kit ligand share signaling pathways in hemopoietic progenitors: a potential mechanism for cooperative induction of chemotaxis. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, pp. 3652-3658.
20. Gille J., Khalik M., König V., Kaufmann R. Hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) induces vascular permeability factor (VPF/VEGF) expression by cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, Vol. 111, no. 6, pp. 1160-1165.
21. Gossage L., Eisen T., Maher E.R. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat. Rev. Cancer.*, 2015, Vol. 15, no. 1, pp. 55-56.
22. Haddad N.M., Cavallerano J.D., Silva P.S. Von Hippel–Lindau disease: a genetic and clinical review. *Semin. Ophthalmol.*, 2013, Vol. 28, no. 5-6, pp. 377-386.
23. Hatva E., Böhling T., Jääskeläinen J., Persico M.G., Haltia M., Alitalo K. Vascular growth factors and receptors in capillary hemangioblastomas and hemangiopericytomas. *Am. J. Pathol.*, 1996, Vol. 148, no. 3, pp. 763-765.
24. Holt S.C., Bruner J.M., Ordoñez N.G. Capillary hemangioblastoma. An immunohistochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, Vol. 86, no. 4, pp. 423-429.
25. Hong K.H., Ryu J., Han K.H. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 4, pp. 1405-1407.
26. Jenny B., Harrison J.A., Baetens D., Tille J.C., Burkhardt K., Mottaz H., Kiss J.Z., Dietrich P.Y., De Tribolet N., Pizzolato G.P., Pepper M.S. Expression and localization of VEGF-C and VEGFR-3 in glioblastomas and haemangioblastomas. *J. Pathol.*, 2006, Vol. 209, no. 1, pp. 34-43.
27. Kaelin W.G. Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat. Rev. Cancer.*, 2002, Vol. 2, no. 9, pp. 673-682.
28. Kiang L., Ross B.X., Yao J., Shanmugam S., Andrews C.A., Hansen S., Besirli C.G., Zacks D.N., Abcouwer S.F. Vitreous cytokine expression and a murine model suggest a key role of microglia in the inflammatory response to retinal detachment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2018, Vol. 59, no. 8, pp. 3767-3778.
29. Krieg M., Marti H.H., Plate K.H. Coexpression of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel–Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Blood*, 1998, Vol. 92, no. 9, pp. 3388-3393.
30. Kruizinga R.C., van Marion D.M., den Dunnen W.F., de Groot J.C., Hoving E.W., Oosting S.F., Timmer-Bosscha H., Derks R.P., Cornelissen C., van der Luijt R.B., Links T.P., de Vries E.G., Walenkamp A.M. Difference in CXCR4 expression between sporadic and VHL-related hemangioblastoma. *Fam. Cancer.*, 2016, Vol. 15, no. 4, pp. 607-616.

31. Laviv Y., Wang J.L., Anderson M.P., Kasper E. Accelerated growth of hemangioblastoma in pregnancy: the role of proangiogenic factors and upregulation of hypoxia-inducible factor (HIF) in a non-oxygen-dependent pathway. *Neurosurg. Rew.*, 2017, Vol. 42, no. 2, pp. 209-226.
32. Lewis G.P., Chapin E.A., Luna G., Linberg K.A., Fisher S.K. The fate of Muller's glia following experimental retinal detachment: nuclear migration, cell division, and subretinal glial scar formation. *Mol. Vis.*, 2010, Vol. 16, pp. 1361-1372.
33. Liang X., Shen D., Huang Y., Yin C., Bojanowski C.M., Zhuang Z., Chan C.C. Molecular pathology and CXCR4 expression in surgically excised retinal hemangioblastomas associated with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology*, 2007, Vol. 114, no. 1, pp. 147-156.
34. Liss C., Fekete M.J., Hasina R., Lam C.D., Lingen M.W. Paracrine angiogenic loop between head-and-neck squamous-cell carcinomas and macrophages. *Int. J. Cancer.*, 2001, Vol. 93, no. 6, pp. 781-785.
35. Lonser R.R., Glenn G.M., Walther M., Chew E.Y., Libutti S.K., Lineham W.M., Oldfield E.H. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2003, Vol. 361, pp. 2059-2067.
36. Los M., Aarsman C.J., Terpstra L., Wittebol-Post D., Lips C.J., Blijham G.H., Voest E.E. Elevated ocular levels of vascular endothelial growth factor in patients with von Hippel-Lindau disease. *Ann. Oncol.*, 1997, Vol. 8, no. 10, pp. 1015-1022.
37. Miyazawa K., Tsubouchi H., Naka D., Takahashi K., Okigaki M., Arakaki N., Nakayama H., Hirono S., Sakiyama O., Takahashi K., Gohda E., Daikuhara Y., Kitamura N. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, Vol. 163, pp. 967-973.
38. Naim R., Tolnay E., Mueller K.M., Kuhnen C. Co-expression of VEGF, c-Met and HGF/SF in secondary pleural tumors. *Int. J. Mol. Med.*, 2004, Vol. 14, no. 5, pp. 787-791.
39. Neumann H.P., Wiestler O.D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet*, 1991, Vol. 337, no. 8749, pp. 1052-1054.
40. Neumann H.P.H. Das von Hippel-Lindau Syndrom. *Pathologe*, 1993, Vol. 14, pp. 150-157.
41. Nordstrom-O'Brien M., van der Luijt R.B., van Rooijen E., van den Ouweland A.M., Majoor-Krakauer D.F., Lolkema M.P., van Brussel A., Voest E.E., Giles R.H. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.*, 2010, Vol. 31, no. 5, pp. 521-537.
42. Oh R.R., Park J.Y., Lee J.H., Shin M.S., Kim H.S., Lee S.K., Kim Y.S., Lee S.H., Lee S.N., Yang Y.M., Yoo N.J., Lee J.Y., Park W.S. Expression of HGF/SF and Met protein is associated with genetic alterations of VHL gene in primary renal cell carcinomas. *APMIS*, 2002, Vol. 110, no. 3, pp. 229-238.
43. Peter A.C. Ocular neovascularization. *J. Mol. Med. (Berl)*, 2013, Vol. 91, no. 3, pp. 311-321.
44. Pierscianek D., Wolf S., Keyvani K., El Hindy N., Stein K.P., Sandalcioglu I.E., Sure U., Mueller O., Zhu Y. Study of angiogenic signaling pathways in hemangioblastoma. *Neuropathology*, 2017, Vol. 37, no. 1, pp. 3-11.
45. Schoen M.A., Shields C.L., Say E.A.T., Douglass A.M., Shields J.A., Jampol L.M. Clinically invisible retinal hemangioblastomas detected by spectral domain optical coherence tomography and fluorescein angiography in twins. *Retin. Cases. Brief. Rep.*, 2018, Vol. 12, no. 1, pp. 12-16.
46. Singh A., Shields J., Shields C. Solitary retinal capillary hemangioma: hereditary (von Hippel-Lindau disease) or nonhereditary? *Arch. Ophthalmol.*, 2001, Vol. 119, no. 2, pp. 232-234.
47. Staller P., Sulitkova J., Lisztwan J., Moch H., Oakeley E. J., Krek W. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*, Vol. 425, no. 6955, pp. 307-311.
48. Takahashi S., Adachi K., Suzuki Y., Maeno A., Nakazawa M. Profiles of inflammatory cytokines in the vitreous fluid from patients with rhegmatogenous retinal detachment and their correlations with clinical features. *Biomed. Res. Int.*, 2016, Vol. 2016, pp. 1-9.
49. Toy B.C., Agrón E., Nigam D., Chew E.Y., Wong W.T. Longitudinal analysis of retinal hemangioblastomatosis and visual function in ocular von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology*, 2012, Vol. 119, no. 12, pp. 2622-2630.
50. Varney M.L., Olsen K.J., Mosley R.L., Bucana C.D., Talmadge J.E., Singh R.K. Monocyte/macrophage recruitment, activation and differentiation modulate interleukin-8 production: a paracrine role of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis. *In Vivo*, 2002, Vol. 16, no. 6, pp. 471-477.
51. Vortmeyer A.O., Chan C.-C., Chew E.Y., Mattenson D.M., Shen D.F., Wellmann A., Weil R., Zhuang Z. Morphologic and genetic analysis of retinal angioma associated with massive gliosis in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1999, Vol. 237, no. 6, pp. 513-517.
52. Wang H., Shepard M.J, Zhang C., Dong L., Walker D., Guedez L., Park S., Wang Y., Chen S., Pang Y., Zhang Q., Gao C., Wong W.T., Wiley H., Pacak K., Chew E.Y., Zhuang Z., Chan C.C. Deletion of the von Hippel-Lindau gene in hemangioblasts causes hemangioblastoma-like lesions in murine retina. *Cancer. Res.*, 2018, Vol. 78, no. 5, pp. 1266-1274.

53. Wang Y., Abu-Asab M.S., Shen D., Zhuang Z., Chew E.Y., Chan C.C. Upregulation of hypoxia-inducible factors and autophagy in von Hippel-Lindau-associated retinal hemangioblastoma. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2014, Vol. 252, no. 8, pp. 1319-1327.
54. Webster A.R., Maher E.R., Bird A.C., Gregor Z.J., Moore A.T. A clinical and molecular genetic analysis of solitary ocular angioma. *Ophthalmology*, 1999, Vol. 106, no. 3, pp. 623-629.
55. Weickhardt A.J., Williams D.S., Lee C.K., Chionh F., Simes J., Murone C., Wilson K., Parry M.M., Asadi K., Scott A.M., Punt C.J., Nagtegaal I.D., Price T.J., Mariadason J.M., Tebbutt N.C. Vascular endothelial growth factor D expression is a potential biomarker of bevacizumab benefit in colorectal cancer. *Br. J. Cancer.*, 2015, Vol. 113, pp. 37-45.
56. Westermarck B., Heldin C.H. Platelet-derived growth factor. Structure, function and implications in normal and malignant cell growth. *Acta Oncol.*, 1993, Vol. 32, no. 2, pp. 101-105.
57. Xue Y., Lim S., Yang Y., Wang Z., Jensen L.D., Hedlund E.M., Andersson P., Sasahara M., Larsson O., Galter D., Cao R., Hosaka K., Cao Y. PDGF-BB modulates hematopoiesis and tumor angiogenesis by inducing erythropoietin production in stromal cells. *Nat. Med.*, 2011, Vol. 18, no. 1, pp. 100-110.
58. Yong C., Shufeng Z., Chung-Ting P., Mengke Y., Libin C., Yuou Y., Mingwei Z., Jianhong L. Analysis of aqueous humor concentrations of cytokines in retinoblastoma. *PLoS ONE*, 2017, Vol. 12, no. 5, e0177337. doi: 10.1371/journal.pone.0177337.
59. Zagzag D., Krishnamachary B., Yee H., Okuyama H., Chiriboga L., Ali M.A., Melamed J., Semenza G.L. Stromal Cell-derived factor-1A and CXCR4 expression in hemangioblastoma and clear cell-renal cell carcinoma: von Hippel-Lindau Loss-of-function induces expression of a ligand and its receptor. *Cancer. Res.*, 2005, Vol. 65, no. 14, pp. 6178-6188.

Авторы:

Нероев В.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Балацкая Н.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Новикова А.Ю. — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Рябина М.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Илюхин П.А. — к.м.н., научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Neroev V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Balatskaya N.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Head, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Novikova A.Yu., Postgraduate Student, Department of Retinal and Optic Nerve Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Ryabina M.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Retinal and Optic Nerve Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Ilyukhin P.A., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Retinal and Optic Nerve Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Поступила 09.04.2020
Принята к печати 17.05.2020

Received 09.04.2020
Accepted 17.05.2020