

РАЗВИТИЕ, СТРОЕНИЕ, ПАТОЛОГИЯ, БИОХИМИЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

Рева Г.В.^{1,2}, Лемешко Т.Н.¹, Альбрандт К.Ф.¹, Можилевская Е.С.¹, Балдаев С.Н.¹, Вершинина С.С.¹, Полещук Т.С.¹, Индык М.В.¹, Костюк Н.В.¹, Николаенко Г.А.¹, Рева И.В.¹

¹Школа биомедицины, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru

Благодаря морфологическим и экспериментальным исследованиям совершенствуется стратегия как хирургического, так и консервативного лечения патологии глаза человека, улучшаются результаты витректоми. Это свидетельствует о значимости системной оценки морфологии и биохимии стекловидного тела. В статье проведен обзорный анализ литературных данных о развитии, строении и биохимическом составе стекловидного тела глаза человека, его роли в развитии патологических изменений в структуре и функциях органа зрения. Обсуждены новые современные данные о строении и структуре стекловидного тела глаза человека, проведен анализ концепции о тканевой организации витреума. Рассмотрены факторы, приводящие к деструктивным изменениям в стекловидном теле. Отмечена роль диабетической микроангиопатии в нарушениях метаболизма стекловидного тела. Выявлено, что измененное стекловидное тело вовлекает в патологический процесс другие структуры глаза: сетчатку, хрусталик. Установлено, что представления о биохимических процессах в стекловидном теле и их влиянии на функционирование органа зрения являются недостаточными и в значительной степени дискуссионными, не отвечают клиническим запросам витреоретинальной хирургии и требуют дальнейшего пристального изучения.

Ключевые слова: стекловидное тело, глаз человека, гиалуроновая кислота, коллаген, свободнорадикальное окисление, диабетическая ретинопатия, хрусталик, сетчатка, витреоретинальная хирургия.

DEVELOPMENT, STRUCTURE, PATHOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF THE VITREOUS BODY OF THE HUMAN EYE

Reva G.V.^{1,2}, Lemeshko T.N.¹, Albrandt K.F.¹, Mozhilevskaya E.S.¹, Baldaev S.N.¹, Vershinina S.S.¹, Poleshchuk T.S.¹, Indik M.V.¹, Kostyuk N.V.¹, Nikolaenko G.A.¹, Reva I.V.^{1,2}

¹Biomedical School of Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²International Medical Research and Education Center, Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru

Thanks to morphological and experimental studies, the strategy of both surgical and conservative treatment of the pathology of the human eye is improved, the results of vitrectomy are improved. This indicates the importance of a systematic assessment of the morphology and biochemistry of the vitreous humor. The article presents overview and analysis of the literature on development, structure, pathology and biochemical content of the vitreous body of the human eye, as well as its role in pathological developments that can take place in the structure and functions of the vision organs. New modern data on the structure of the vitreous body in the human eye are discussed, and the concept of the tissue organization of Vitreum is analyzed. A study has been made on the factors causing destructive changes in the vitreous body. It has been noted that the diabetic microangiopathy plays a certain role in metabolic disorder of the vitreous body. It has been discovered that the altered vitreous body involves other structures of the eye into the pathological process, namely retina and lens of the eye. It has been determined that the ideas of biochemical processes that take place in the vitreous body and their influence on functioning of the vision organ are not substantial and to a larger extent subject to discussion, they also do not meet the clinical inquiries of the vitreoretinal surgery, these issues require further careful study.

Keywords: vitreous body, human eye, hyaluronic acid, collagen, free radical oxidation, diabetic retinopathy, lens of the eye, retina, vitreoretinal surgery.

Парадигма морфологии витреума глаза человека, благодаря клиническим и фундаментальным исследованиям, касающимся реабилитации и замены прозрачных сред глаза, диктует проведение более глубокого анализа имеющихся концепций источников

развития, строения, а также взаимодействия клеточных дифферонов прозрачных сред глаза, учитывая ограниченность имеющихся биоматериалов [1]. Поэтому базирующаяся на современных представлениях о строении глаза витреоретинальная хирургия представляет собой сложную задачу в связи с особой гистофизиологией и анатомическими взаимоотношениями сетчатки и стекловидного тела (СТ) [2]. Некоторые авторы рассматривают нарушения в системе витреоретинальных взаимоотношений как следствие фенотипической гетерогенности гена KIF11, представителя семейства кинезинов 11, связанного с ретинопатией [3]. Kharlap S.I., Salikhova A.R., Avetisov K.S., Avetisov S.E. (2017) получили аналогичные результаты, подтверждающие связь диабетической ретинопатии с нарушениями в витреуме [4]. СТ глаза человека на современном этапе рассматривается не только как сложная биологическая гидрофильная коллоидная система, обеспечивающая избирательный транспорт веществ и постоянство биохимических показателей метаболизма в органе зрения человека [5]. Goralska M., Fleisher L.N., McGahan M.C. (2017) установили, что стекловидное тело может играть важную защитную роль при железо-катализируемом окислительном повреждении эпителиальных клеток хрусталика и, следовательно, в формировании катаракты [6]. Maggio E., Polito A., Guerriero M., Prigione G., Parolini B., Pertile G. (2017) указывают на важную роль СТ в формировании возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [7]. Разработаны современные данные о строении СТ. А именно то, что структура СТ сформирована особым видом специализированной оформленной соединительной ткани, в структуру которой входят различные по происхождению и функциям клеточные диффероны и межклеточное вещество (матрикс). Основу матрикса СТ образует гелеобразное вещество, пронизанное множественными фибриллами правильно расположенных коллагеновых волокон, формирующих коллагено-волоконистый остов СТ [8]. Рева Г.В. с соавт. установили, что в СТ при глаукоме происходят деструктивно-дегенеративные изменения, в результате которых идут процессы разрушения фибриллярного остова СТ [9]. Выявлено, что при первичной открытоугольной глаукоме идут процессы гипогидратации в переднем отделе стромы СТ, а при первичной закрытоугольной глаукоме, наоборот, происходит гипергидратация. Дегенеративно-деструктивные изменения в СТ приводят к уменьшению объема коллагеновых волокон. А это обстоятельство, в свою очередь, ведет к утрате их свойства удерживать воду. Как следствие, происходит гипергидратация СТ и в разы увеличивается нагрузка на всю дренажную систему глаза [10-12].

В основе макромолекулярного каркаса СТ, выполняющего скелетную и формообразующую функцию, лежит трехмерная сеть из коллагена II типа, протеогликанов и гиалуроновой кислоты, образуя запутанную губчатую молекулярную полианионную сеть,

заполняющую промежуточные пространства между хаотично ориентированными фибриллами коллагена и оказывающую на них стабилизирующее влияние, препятствуя контакту фибрилл [13]. Основная масса крупных волокон фибриллярного остова располагается продольно. В формировании мягкого каркаса СТ участвуют фибриллы остова, растворенный коллаген и гиалуроновая кислота, обеспечивая сохранность гелеобразного состояния СТ [14], прохождение света, светопреломление, прозрачность, а также реологические и механические свойства СТ. За синтез и деградацию коллагена и протеогликанов СТ отвечают мюллеровские клетки сетчатки, гиалоциты и фибробласты [15]. Макроскопически СТ представляет собой прозрачную, студнеобразную, аморфную массу межклеточного вещества, его дисперсная фаза состоит из сложных белков витреина и кристаллинов, имеющих выраженные гигроскопические свойства, а также гиалуроновой кислоты. СТ регулирует обменные процессы в глазном яблоке [16], осуществляет защитные и формообразующие функции. Форма глаза и его плотная эластическая консистенция обеспечивается за счет высокой степени гидрофильности напряжения СТ в полости глаза. Это позволяет удерживать сетчатку в физиологическом положении, создавая ей контакт с сосудистой оболочкой [17].

Проблемам изучения глаза посвящены многие исследования, среди которых очень мало работ, посвященных изучению СТ, особенно на материале глаза человека. Остаются нераскрытыми полностью механизмы изменения СТ у здорового человека и при развитии патологических состояний. Abdo M., Haddad S., Emam M. (2017) представлены исчерпывающие данные по развитию органа зрения у кроликов, в то время как подобных исследований на материале человека явно недостаточно [18]. Вопросы о наличии, функциях и генезе собственных клеток стекловидного тела – гиалоцитов, также являются предметом дискуссий [19]. Очень мало сведений о тех белках, присутствующих в сложном матриксе СТ, которые являются ключевыми на этапах развития и дифференцировки СТ, включая окружающие ткани хрусталика и сетчатки [20]. Поэтому особый интерес представляют работы Panova I.G., Yakovleva M.A., Tatikolov A.S., Kononikhin A.S., Feldman T.B., Poltavtseva R.A., Nikolaev E.N., Sukhikh G.T., Ostrovsky M.A. (2017), изучивших на протяжении второго триместра внутриутробного развития у человеческого глаза содержание лютеина и его окисленных форм в структурах развивающегося глаза человека [21].

Van der Wijk A.E., Vogels I.M.C., van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. (2017) установили, что TNF α может иметь решающую роль в нарушении гемато-ретиального барьера (ГРБ), что является важным шагом в изучении механизмов ангиогенеза в СТ [22].

Биохимические и гистофизиологические исследования стекловидного тела в пренатальном периоде формирования. Проведенные Пановой И.Г. [12; 16; 21] исследования молекулярных компонентов СТ, хрусталика и сетчатки глаза человека в пренатальном развитии с использованием спектрально-флуоресцентных зондов, определили ряд новых сведений, позволяющих расширить представления о периодах развития глаза человека на молекулярном уровне. По данным автора, в промежутке с 17-й и по 22-ю неделю внутриутробного развития выявлено в десятки раз превышающее содержание альбумина в СТ, чем в СТ взрослого. Это самый интенсивный период роста и формирования глаза человека. С 23-й недели идет постепенное снижение количества альбумина в СТ и к 28 неделе плодного периода достигает показателей, соответствующих глазу взрослого человека. Данный период внутриутробного развития характеризуется еще и тем, что в нем постоянно присутствует альфа-фетопроtein (АФП). В исследованиях автора также обнаружено наличие в СТ каротиноидов – лютеина и его окисленных форм. Наибольшая концентрация их фиксировалась с 16-й по 22-ю неделю внутриутробного развития. В хрусталике были найдены лишь окисленные формы лютеина. Каротиноиды окончательно исчезали к 30-й неделе внутриутробного развития и потом уже никогда не выявлялись. Таким образом, автором высказывается предположение о корреляционной зависимости альбумина и лютеина в период их наивысшей концентрации в СТ, а именно с 16-й по 22-ю неделю пренатального развития. Причем концентрация альбумина в СТ в данный период была больше концентрации лютеина. Данный факт говорит в пользу того, что альбумин выполняет функцию депонирования каротиноидов для сохранения их и переноса в ткани-мишени развивающихся структур глаза, а именно в сетчатку и предположительно в хрусталик. Это может свидетельствовать о морфогенетических процессах, происходящих во время интенсивного роста глаза. Наличие найденных в СТ каротиноидов также может говорить об их морфогенетической роли в дифференцировке макулярной области, так как известно, что каротиноиды вместе с TGFbeta2 принадлежат к контролирующим факторам, влияющим на отграничение макулярной зоны в период дифференцировки сетчатки глаза человека [23]. В иммунохимических исследованиях сетчатки и хрусталика автором показано, что в период, соответствующий наивысшей концентрации в СТ альбумина, АФП и лютеина, в сетчатке обнаруживают β -III тубулин, TGFbeta2 и реверин, а в хрусталике только β -III тубулин и TGFbeta2. Это согласуется с данными Birtel J., Gliem M., Mangold E. (2017), так как данные белки - β -III тубулин и TGFbeta2 участвуют в процессах морфогенеза и дифференцировки сетчатки и хрусталика глаза [24].

Yoshikawa Y., Yamada T., Tai-Nagara I., Okabe K., Kitagawa Y., Ema M., Kubota Y. (2016), изучая регресс гиалоидного сосудистого бассейна, отметили в качестве главного

регулирующего механизма этого процесса сосудистый фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также рецептор 2 (VEGFR2), который возникает в нейрональной сетчатке сразу после рождения через регуляторные влияния дистальных мультипотентных мезодермальных гемангиобластов. Генетическое удаление VEGFR2 прерывает это программирование нейронов, что приводит к массовому сохранению гиалоидных судов в постнатальный период. Эта патология развития, по мнению авторов, вызвана чрезмерной экспрессией VEGF белков в стекловидном в результате нарушения нейронального связывания VEGF. В совокупности авторы пытались показать, что нейроны вызывают переход от фетальной системы к постнатальному кровообращению в сетчатке [25].

Полученные новые данные по СТ глаза человека подчеркивают его важность в процессах контроля роста и нормального развития глазного яблока и достижение им степени зрелости именно к 28-й неделе пренатального развития [2; 10; 11].

Деструктивные изменения стекловидного тела. Деструктивные изменения в СТ, развивающиеся при различных заболеваниях, известны давно, но биохимические аспекты и природа этих процессов изучены недостаточно. Bienvenu Y.A., Angel M.N., Leon K.N., Socrate K.M., Bruno I.O.K., Gaby C.B. (2017) отмечают, что патологические изменения появляются в основном после 60 лет, как правило, в одностороннем порядке и являются более высокими у пациентов, страдающих сахарным диабетом [26]. Возникновение выраженной деструкции СТ сопровождается значимыми нарушениями биохимических и гемодинамических показателей зрительной системы, а также параметров микроциркуляции [27]. Ермолаев А.П. с соавторами показали, что при терминальной стадии глаукомы с гипертензионным болевым синдромом в СТ выявлено увеличение концентрации мочевины по сравнению с ее концентрацией в сыворотке крови. Данный факт может указывать на один из механизмов удержания воды в полости глазного яблока и, возможно, быть пусковым в возникновении болевого гипертензионного синдрома у больных с терминальной глаукомой [28]. Состав и структура СТ претерпевают закономерные изменения в процессе старения: количество волокон фибриллярного остова постепенно уменьшается, формируются полости разной величины, содержащие жидкие фракции. Нитчатая деструкция относится к инволюционным изменениям СТ, которая начинает проявляться уже после 20-25 лет и продолжает прогрессировать после 40 лет [29; 30]. Прогрессирование этих изменений в СТ усугубляет сахарный диабет, при котором происходят нарушения углеводного, липидного и белкового обменов по причине недостаточности инсулина. Развитие диабетической микроангиопатии в тканях приводит к снижению проницаемости клеточных мембран для глюкозы, вследствие чего усиливаются процессы гликолиза и глюконеогенеза. Это приводит к развитию гипергликемии, глюкозурии, сопровождающихся полиурией и полидипсией.

Увеличение в крови концентрации кетоновых тел, образующихся вследствие снижения образования липидов и ускорения их распада при сахарном диабете, ведет к сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, индуцирующего неправильный или извращенный синтез гиалуроновой кислоты и коллагена, отражающегося на функциональном состоянии СТ [31].

Аналогичные результаты представлены Masuda T., Shimazawa M., Hashimoto Y., Kojima A., Nakamura S., Suemori S., Mochizuki K., Kawakami H., Kawase K., Nara H. (2017), показавшими, что в развитии ретиальной неоваскуляризации в глазу играют роль аполипопротеин E2 и E3, а также фактор роста эндотелия (VEGF) [32]. Изменение pH от физиологических значений в сторону повышения кислотности создает условия для реакций между мукополисахаридами и белками с образованием стойкого непрозрачного белково-полисахаридного комплекса, вызывая помутнение СТ [33].

При пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и регматогенной отслойке сетчатки в исследованиях Mulder V.C., Kluft C., van Meurs J.C. (2016) в СТ установлено увеличение содержания аргинина, цитрулина и глутамата [34]. ПДР и витреоретинальная патология по-прежнему остаются ведущими причинами развития слепоты и слабосвидения. При сахарном диабете активизируются процессы свободнорадикального окисления (СРО) [35]. Результатами данного процесса являются комплексные нарушения гомеостаза. Это проявляется патологическим изменением реологических свойств крови, его белкового и ионного обмена. В крови нарастает концентрация свободной глюкозы и содержание липидов. Постепенно идет подавление активности ферментных систем, усиливается продукция свободных радикалов, влияющих на увеличение проницаемости стенки капилляров и стромы базальной пластинки, в результате чего развивается диабетическая ретинопатия [36].

Известно влияние некоторых микроэлементов, таких как Fe^{2+} и Cu^{2+} , при патологии СТ и сетчатки, которые вступают в окислительно-восстановительные реакции, индуцируя развитие окислительного стресса, и участвуют в процессах избыточного гликирования. В СТ при сахарном диабете определяются повышенные концентрации продуктов гликирования, которые ускоряют процессы разжижения витреальных структур, в отличие от естественных инволюционных изменений [37]. Ilim O., Akkin C., Oztas Z. et al. (2017) [26], Naru J., Aggarwal R., Singh U. et al. (2016) [38] выявлено, что воздействие свободных радикалов приводит к разрушению гиалуроновой кислоты, являющейся одной из важнейших составляющих структуры геля СТ. Деструкция стекловидного тела, выражающаяся процессом его разжижения, обусловлена изменением активности гиалуронидазы – фермента, который поддерживает постоянство состава СТ [39-41].

Результаты исследований Logvinov S.V., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. et al. (2005) свидетельствуют о том, что витреоретинальный ангиогенез при пролиферативной витреоретинопатии может быть следствием биохимических изменений в СТ [42].

Заключение. Стекловидное тело обеспечивает практически все виды внутриглазного обмена веществ, выполняет формообразующие, защитные и оптические функции, обеспечивает офтальмотонус, трофику сетчатки и бессосудистых структур глаза. Очевидно, СТ является морфологическим образованием, жизненно необходимым для нормального функционирования и трофического обеспечения всех составных элементов человеческого глаза.

Нарушения биохимических процессов в СТ могут стать причиной патологических изменений в органе зрения человека: индуцировать помутнение хрусталика, процессы отслойки и разрыва сетчатки. Также необходимо отметить роль диабетической микроангиопатии в развитии нарушений метаболизма СТ, поскольку ацидоз СТ становится пусковым механизмом развития витреоретинальной пролиферации. Патологические состояния, ведущие к снижению прозрачности СТ, нарушению его тонуса и объема, могут привести не только к потере зрительных функций, вплоть до слепоты, но и к полной атрофии самого глазного яблока. От сохранности функционального состояния СТ зависит конечный исход многих воспалительных и дистрофических заболеваний глаз, травм глазного яблока, а также исход оперативных вмешательств. Проблемам изучения СТ в отечественной литературе уделяется недостаточно внимания, которое, возможно, обусловлено несовершенством клинических и функциональных методов исследования при выявлении патологии СТ, сложностью экспериментального моделирования заболеваний СТ, поскольку в патологический процесс вовлекаются другие структуры глаза: хрусталик и сетчатка. На сегодняшний день доказанных клинически эффективных методов терапевтического лечения деструкции стекловидного тела не существует, основной метод лечения – оперативное удаление выраженных помутнений СТ при помощи витрэктомии. Современное состояние вопроса диктует необходимость дальнейшего изучения биохимических аспектов деструктивных изменений стекловидного тела для разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения, отвечающих запросам витреоретинальной хирургии.

Работа выполнена при поддержке Научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г.

Список литературы

1. Особенности прозрачных структур глаза человека при глаукоме / Рева Г.В. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6. - URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=2354>.
2. Рева И.В., Ямамото Т., Рева Г.В. Фенотипирование дифферонов гиалоцитов стекловидного тела глаза человека // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-1. – С. 114-121.
3. Bienvenu Y.A., Angel M.N., Leon K.N. et al. Asteroid hyalopathy (benson's disease): about a case // Pan Afr Med J. 2017; Jan 31; 26:47. doi: 10.11604/pamj.2017.26.47.8601.
4. Kharlap S.I., Salikhova A.R., Avetisov K.S., Avetisov S.E. Morphological features of clinical manifestations of particular congenital lens and vitreous anomalies // Vestn Oftalmol. 2017; 133 (2):104-113. doi: 10.17116/oftalma20171332104-112.
5. Рева Г.В. Структура стекловидного тела глаза человека / Г.В. Рева, И.В. Рева, Т. Ямамото // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 65–69.
6. Goralska M., Fleisher L.N., McGahan M.C. Vitreous Humor Changes Expression of Iron-Handling Proteins in Lens Epithelial Cells // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; Feb 1; 58 (2):1187-1195. doi: 10.1167/iovs.16-20610.
7. Maggio E., Polito A., Guerriero M. et al. Vitreomacular Adhesion and the Risk of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // Ophthalmology. 2017; May; 124 (5):657-666. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.018.
8. Kaprinis K., Symeonidis C., Papakonstantinou E. et al. Decreased hyaluronan concentration during primary rhegmatogenous retinal detachment // Eur J. Ophthalmol. 2016; Nov 4; 26 (6):633-638. doi: 10.5301/ejo.5000802.
9. Акимов П.А., Терехина Н.А. Биохимические показатели стекловидного тела глаза в диагностике заболеваний // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. XXXIII. – С. 61-65.
10. Биохимические изменения стекловидного тела при различных видах витреоретинальной патологии / А.В. Малышев [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 9. - С. 195-201.
11. Альфа-фетопротеин в стекловидном теле глаза плодов человека / Панова И.Г. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2010. - Т. 150. - № 10. - С. 391-393.
12. Панова И.Г., Татиколов А.С. Исследование содержания альфа-фетопротеина и сывороточного альбумина в стекловидном теле глаза плодов человека // Изв. РАН. Сер. биол. - 2011. - № 2. - С. 235-239.
13. Абдуллин Е.А. Гистологический мониторинг стекловидного тела в гидродинамике развивающегося глаза человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Владивосток, 2008. – 23 с.

14. Стекловидное тело. Строение, патология и методы хирургического лечения (обзор литературы) / Алексеев И.Б. [и др.] // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2014. – № 4. – С. 224-227.
15. Бабич М.Е. Гистофизиология стекловидного тела глаза человека в норме и при патологии: дис. ... канд. мед. наук. - Владивосток, 2005. – 127 с.
16. Панова И.Г. Развитие стекловидного тела глаза человека – молекулярно-биологические аспекты: автореф. дис. ... доктора биол. наук. – М., 2012. – 39 с.
17. Panova I.G., Tatikolov A.S. Characterization of the vitreous body of the human eye using a cyanine dye as a spectral and fluorescent probe // Proc. SPIE. 2009; V. 7163; p. 71631O-1–71631O-7.
18. Abdo M., Haddad S., Emam M. Development of the New Zealand White Rabbit Eye: I. Pre- and Postnatal Development of Eye Tunics // Anat Histol Embryol. 2017; Jul 12. doi: 10.1111/ahc.12284.
19. Экспрессия TGFbeta2 в стекловидном теле и тканях, с ним пограничных, в пренатальном развитии глаза человека / Сухих Г.Т. [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2010. - № 3. - С. 132-137.
20. Щеголева Т.А. Оценка состояния стекловидного тела на основе цифрового ультразвукового анализа: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 149 с.
21. Panova I.G., Yakovleva M.A., Tatikolov A.S. et al. Lutein and its oxidized forms in eye structures throughout prenatal human development // Exp Eye Res. 2017; Jul; 60:31-37. doi: 10.1016/j.exer.2017.04.008.
22. van der Wijk A.E., Vogels I.M.C., van Noorden C.J.F. et al. TNF α -Induced Disruption of the Blood-Retinal Barrier In Vitro Is Regulated by Intracellular 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate Levels // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; Jul 1; 58 (9):3496-3505. doi: 10.1167/iovs.16-21091.
23. Семькин В.Д. Исследование клинической эффективности проведения витрэктомии при выраженных деструктивных изменениях стекловидного тела: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2016. – 111 с.
24. Birtel J., Gliem M., Mangold E. et al. Novel Insights Into the Phenotypical Spectrum of KIF11-Associated Retinopathy, Including a New Form of Retinal Ciliopathy // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; Aug 1; 58 (10):3950-3959. doi: 10.1167/iovs.17-21679.
25. Yoshikawa Y., Yamada T., Tai-Nagara I. et al. Developmental regression of hyaloid vasculature is triggered by neurons // J. Exp Med. 2016; Jun 27; 213 (7):1175-83. doi: 10.1084/jem.20151966.

26. Bienvenu Y.A., Angel M.N., Leon K.N. et al. Asteroid hyalopathy (benson's disease): about a case // *Pan Afr Med J.* 2017; Jan 31; 26:47. doi: 10.11604/pamj.2017.26.47.8601.
27. Whikehart D.R. *Biochemistry of the eye.* 2nd ed. Philadelphia. Butterworth-Heinemann, 2003. 256 p.
28. Ермолаев А.П., Кравчук Е.А., Дроздова Г.А. Особенность состояния стекловидного тела при поздних стадиях глаукомы // *Вестник офтальмологии.* – 2010. - № 3. - С. 29-31.
29. Naru J., Aggarwal R., Singh U. et al. Proteomic analysis of differentially expressed proteins in vitreous humor of patients with retinoblastoma using iTRAQ-coupled ESI-MS/MS approach // *Tumour Biol.* 2016; Oct; 37 (10):13915-13926.
30. Usui-Ouchi A., Ouchi Y., Kiyokawa M. et al. Upregulation of Mir-Levels in the Vitreous Humor Is Associated with Development of Proliferative Vitreoretinal Disease // *PLoS One.* 2016; Jun 28; 11 (6):e0158043. doi: 10.1371/journal.pone.0158043.
31. Акимов П.А., Терёхина Н.А. Диагностика кетоза по биохимическому анализу стекловидного тела глаза // *Проблемы экспертизы в медицине.* – 2010. – № 3-4. – Т. 10. – С. 30-32.
32. Masuda T., Shimazawa M., Hashimoto Y. et al. Apolipoprotein E2 and E3, but Not E4, Promote Retinal Pathologic Neovascularization // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; Feb 1; 58 (2):1208-1217. doi: 10.1167/iovs.16-20539.
33. Амханицкая Л.И. Изменение стекловидного тела при различных патологических состояниях глазного яблока // *Российская детская офтальмология.* – 2014. – № 2 – С. 41-50.
34. Mulder V.C., Kluft C., van Meurs J.C. Vitreous and subretinal fluid concentrations of orally administered dabigatran in patients with rhegmatogenous retinal detachment // *Acta Ophthalmol.* 2016; Nov; 94 (7):663-667. doi: 10.1111/aos.13186.
35. Анализ процессов свободнорадикального окисления при оперативном лечении деструктивных изменений стекловидного тела / А.В. Малышев [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* - 2014. - № 2 (144). - С. 82-87.
36. Rodríguez A., Rodríguez F.J., Valencia M., Castaño C. Late development of a lamellar macular hole after the spontaneous separation of vitreoretinal traction: case report // *Eur J. Ophthalmol.* 2016; Nov 4; 26 (6):e168-e170. doi: 10.5301/ejo.5000785.
37. Iarossi G., Bertelli M., Maltese P.E. et al. Genotype-Phenotype Characterization of Novel Variants in Six Italian Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy // *Ophthalmol.* 2017; 2017:3080245. doi: 10.1155/2017/3080245.
38. Ilim O., Akkin C., Oztas Z. et al. The Role of Posterior Vitreous Detachment and Vitreomacular Adhesion in Patients With Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017; Mar 1; 48 (3):223-229. doi: 10.3928/23258160-20170301-05.

39. Современные представления об изменениях структуры стекловидного тела в процессе его естественной и патологической инволюции / А.В. Малышев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. - 2013. - № 9-3. - С. 523-53.
40. Li J., Hu W.C., Song H. et al. Increased Vitreous Chemerin Levels Are Associated with Proliferative Diabetic Retinopathy // *Ophthalmologica*. 2016; 236 (2):61-6. doi: 10.1159/000447752.
41. Schwarz W. Electron microscopic study on the gel of the central part of the corpus vitreum in the ox // *Cell Tissue Res*. 1976; May 6; 168 (2):271-5.
42. Logvinov S.V., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V. et al. Structural changes of the retina and corpus vitreum in the model of proliferative vitreoretinopathy in alloxan diabetes // *Morfologiya*. 2005; 127 (3):34-7.