

Аминокислоты в стекловидном теле и витреальном содержимом у больных регматогенной отслойкой сетчатки с разной степенью пролиферативной витреоретинопатии

Г. В. Левицкая, канд. мед. наук

Государственное учреждение
«Институт глазных болезней
и тканевой терапии им.
В. П. Филатова НАМН Украины»,
г. Одесса

E-mail: g.levytskaya@mail.ru

Вступ. Проліферативна вітреоретинопатія (ПВР) призводить до погіршення прогнозу лікування регматогенного відшарування сітківки, незворотного пониження зору внаслідок процесів апоптозу та/або некрозу нейронів сітківки. Була зроблена спроба проаналізувати роль амінокислот і, зокрема, амінокислот-нейротрансмітерів в розвитку ПВР. Відомо, що глутамат викликає міграцію і проліферацію клітин пігментного епітелію сітківки та глії. Можна припустити, що антагоністи глутамата можуть перешкоджати або знижувати інтенсивність цих процесів. Доведено, що підвищення рівня глутамату в склоподібному тілі при проліферативній діабетичній ретинопатії є потенційно токсичним для гангліозних клітин сітківки, крім того, підвищення рівня глутамата і γ -аміномасляної кислоти в склоподібному тілі сприяє прогресуванню вазопроліферативних процесів [7]. В цілому, роль амінокислот і дисбалансу їх рівнів у патогенезі ретинальної патології залишається маловивченою, а актуальність проблеми проліферативних вітреоретинальних ускладнень не викликає сумнівів.

Мета — виявити особливості розподілу амінокислот в склоподібному тілі і витреальній рідині у хворих на регматогенне відшарування сітківки з різним ступенем проліферативної вітреоретинопатії.

Матеріал і методи. Обстежені та прооперовані 88 осіб з приводу РВС. У склоподібному тілі (отримано при вітректомії) і витреальній рідині (відібрана при проведенні замісної газової тампонади) визначена концентрація 15 амінокислот газорідною хроматографією. Дані проаналізовані в залежності від ступеня проліферативної вітреоретинопатії (А — 11 хворих, В — 64 і С — 13 хворих).

Результати. Встановлено, що у хворих на РВС рівень досліджуваних амінокислот значно збільшується в склоподібному тілі і особливо — в витреальній рідині при посиленні ПВР до стадії В. При подальшому прогресуванні ПВР до стадії С спостерігається тенденція до зниження рівня амінокислот-нейротрансмітерів, однак при цьому їх концентрація залишається достовірно вищою в порівнянні з показниками при мінімальній стадії ПВР (стадії А). Виявлено достовірний зв'язок між виразністю ПВР та рівнем амінокислот у витреальній рідині і в більшості випадків — в склоподібному тілі. Посилення проліферативних процесів супроводжується більш вираженим збільшенням вмісту збуджуючих амінокислот аспартату та глутамінової кислоти, ніж гальмівної амінокислоти гліцину.

Висновок. Представлені дані свідчать про роль підвищення рівня амінокислот, у тому числі, амінокислот-нейротрансмітерів, у розвитку проліферативних процесів при РВС. Виявлений дисбаланс між рівнями нейромедіаторів збуджуючої та гальмівної дії: глутамінової кислоти + аспартат і гліцину (відповідно) призводить до розвитку ексайтотоксичного ефекту і створює патохімічні передумови дегенерації сітківки.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия, аминокислоты, нейротрансмиттеры, витреальное содержимое, стекловидное тело.

Ключові слова: регматогенне відшарування сітківки, проліферативна вітреоретинопатія, амінокислоти, нейротрансмітери, витреальна рідина, склоподібне тіло.

Amino acids in the vitreous and intravitreal fluid in rhegmatogenous retinal detachment patients with different proliferative vitreoretinopathy grades

G. V. Levitskaya, Cand. Sc. (Med)

Filatov Eye Disease and Tissue Therapy Institute, Odessa

e-mail: g.levytskaya@mail.ru

Background: Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is known to worsen the treatment prognosis of rhegmatogenous retinal detachment (RRD) and to result in irreversible loss of vision due to apoptotic or necrotic process in retinal neurons. Some studies have tried to examine the role of amino acids (first of all, neurotransmitters) in the development of proliferative vitreoretinopathy (PVR). Glutamate is known to cause migration and proliferation of RPE and/or glial cells. Based on this fact, it has been hypothesized that antagonists of glutamate may prevent or reduce the intensity of these processes. Additionally, it has been proved that elevated vitreous glutamate levels in proliferative diabetic retinopathy are potentially toxic to retinal ganglion cells, and that elevated vitreous levels of gamma-aminobutyric acid and glutamate promote the development of vasoproliferative processes. In general, little is still known about the role of immune acids and that of the imbalance in their levels in the pathogenesis of retinal pathology, and the importance of the issue of PVR complications is of no doubt.

Purpose: To investigate the features of the distribution of amino acids in the vitreous and intravitreal fluid in patients with RRD with different PVR grades.

Materials and Methods: Eighty-eight patients (88 eyes) were ophthalmologically examined and underwent surgery for RRD. Gas-liquid chromatography was utilized to determine the levels of 15 amino acids in vitreous and intravitreal fluid samples obtained at the time of vitrectomy and fluid-gas exchange to provide tamponade, respectively. Data were analyzed taking into account the PVR grade (grades A, B and C in 11, 64 and 13 patients, respectively).

Results: In RRD patients, the levels of amino acids under study in the vitreous and, especially, in intravitreal fluid increased significantly with the increase in PVR grade to grade B. If the PVR continued to progress to grade C, a tendency to decrease in the neurotransmitter levels was observed, but they remained statistically significantly higher than those in grade A. Significant correlations were revealed between PVR grade and amino acid levels in intravitreal fluid, and, in most cases, in the vitreous. Further progression of the proliferative process was accompanied by a higher increase in the levels of excitatory amino acids (aspartate and glutamic acid), than that of the inhibitory one (glycine).

Conclusion: The data presented provide evidence for the role of elevated amino acid (first of all, neurotransmitter) levels in the development of proliferative processes in RRD. The imbalance found in the levels of excitatory and inhibitory neurotransmitters (aspartate and glutamic acid vs. glycine) results in the excitotoxic effect, and creates pathochemical preconditions for retinal degeneration.

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy, amino acids, neurotransmitters, intravitreal fluid, vitreous.

Введение. Известно, что пролиферативная витреоретинопатия (ПВР), заключающаяся в формировании мембран на обеих поверхностях сетчатки, является потенциально опасным патологическим процессом, который приводит к необратимому снижению зрения, в связи с чем актуальность проблемы пролиферативных витреоретинальных осложнений в течении различных заболеваний органа зрения не вызывает сомнений. Тем не менее, до настоящего времени нет единой теории, объясняющей причины возникновения, прогрессирования и закономерности развития пролиферативных процессов [6]. Они могут развиваться после различных проникающих ранений глаза — травматических или хирургических, к каковым можно

отнести также витрэктомию и др. внутриглазную хирургию.

Основопологающим фактором в инициации и запуске пролиферативных осложнений является нарушение гематоофтальмического барьера с последующей воспалительной реакцией (миграция и пролиферация клеток пигментного эпителия, глиальных клеток, фибробластов, миофибробластов, эндотелиальных клеток, формирующих клеточные мембраны). Конечным продуктом при пролиферативном осложнении являются глиально-фиброваскулярные мембраны, деформирующие поверхность сетчатки, причиной появления которых является рост пролиферативной и глиальной ткани по задней гиалоидной мембране, а также пререти-

нальные геморрагии [3]. В целом, любые патологические процессы в глазу, которые вызывают миграцию ретинального пигментного эпителия, могут приводить к развитию ПВР [8].

В отдельных исследованиях была предпринята попытка проанализировать роль аминокислот и, в первую очередь, аминокислот-нейротрансмиттеров в процессе развития ПВР. Так, у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) была определена концентрация γ -аминомасляной кислоты (ГАВА), глутамата, а также фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) в стекловидном теле [7]. Уровень ГАВА в стекловидном теле у пациентов с ПДР составил ($29,4 \pm 7,8$) $\mu\text{mol/L}$, а глутамата — ($24,7 \pm 14,0$) $\mu\text{mol/L}$, что более чем в 2 и 2,5 раза превышало данные контроля (образцы стекловидного тела у лиц без диабета) ($p=0,004$ и $<0,001$ соответственно). Уровень ФРЭС был также значительно выше в этой группе больных (1759 ± 1721) пг/мл относительно контроля (27 ± 65) пг/мл ($p < 0,001$). В результате исследований была выявлена сильная корреляционная связь между уровнем аминокислот и ФРЭС (для ГАВА $r=0,68$, глутамата — $0,43$). Показано, что увеличение содержания ГАВА, глутамата и ФРЭС в стекловидном теле коррелирует с фактом наличия ПДР.

Таким образом, авторами было доказано, что повышение уровня глутамата в стекловидном теле при ПДР является потенциально токсичным для ганглиозных клеток сетчатки. Повышение уровня ГАВА в стекловидном теле может вызывать дисфункцию амакриновых клеток и снижение электроретинографического потенциала при ПДР. Увеличение содержания глутамата и ГАВА у пациентов с ПДР на фоне повышения ФРЭС способствует развитию неоваскуляризации, которая фактически является ответом на ишемию ткани [1].

Известно, что глутамат вызывает миграцию и пролиферацию клеток пигментного эпителия сетчатки и/или глии. Основываясь на этом факте, была выдвинута гипотеза о том, что антагонисты глутамата могут препятствовать или снижать интенсивность данных процессов. Следовательно, введение пациенту препарата, способного снижать глутаматиндуцированную миграцию клеток сетчатки в эффективной для этого концентрации, может предотвращать или управлять развитием ПВР [8].

Основываясь на положении о значимой роли ПВР в развитии осложнений регматогенной отслойки сетчатки (РОС) и отсутствии сведений о наличии и уровне аминокислот в средах и жидкостях глаза при разной клинической манифестации пролиферативных процессов, **целью** данного исследования явилось выявление особенностей распределения аминокислот в стекловидном теле и витреальном содержимом у больных регматогенной

отслойкой сетчатки с разной степенью пролиферативной витреоретинопатии.

Материал и методы

Объектом исследования были пациенты с РОС (88 человек) в возрасте от 21 до 74 лет, у которых с целью достижения прилегания сетчатки проведена витрэктомия.

Все пациентам проводились визометрия, тонометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, непрямая офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, а также ультразвуковое исследование глаз.

Основными клиническими характеристиками отслойки сетчатки являлись: протяженность (до 6 часов — 15 чел., больше 6 часов — 73 чел.), высота (высокая — 34 чел., буристая — 54 чел.) и длительность (до 10 дней — 7 чел., более 10 дней — 81 чел.) отслойки сетчатки.

С использованием газожидкостной хроматографии, как было описано ранее [5], определялась концентрация следящих аминокислот: аланин, аргинин, аспартат, валин, гистидин, глутаминовая кислота, глицин, изолейцин, лейцин, лизин, пролин, серин, тирозин, треонин, фенилаланин в стекловидном теле (35 образцов) и витреальном содержимом (67 образцов) [4]. Учитывая, что у 14 обследованных пациентов имелась возможность получить для анализа стекловидное тело и витреальное содержимое, количество образцов для исследования несколько превышало общее число пациентов.

Забор стекловидного тела для исследований осуществляли во время витрэктомии, забор витреального содержимого — в послеоперационном периоде (через 1–2 дня после хирургического вмешательства) во время проведения дополнительной заместительной газовой тампонады с целью увеличения объема газового пузыря в витреальной полости для полноценного блокирования нижних разрывов сетчатки [5]. Вмешательство выполняли по обычной методике: в положении больного сидя в 4 (3,5) мм от лимба на 6 час условного циферблата из витреальной полости аспирировали от 0,1 до 0,5 мл витреального содержимого с одновременным введением в полость глаза газово-воздушной смеси.

Результаты определения аминокислотного состава в стекловидном теле и витреальном содержимом у пациентов с РОС были проанализированы с учетом степени ПВР (степень А — 11 чел., степени В и С — 77 чел. (64 и 13 чел. соответственно)).

При статистическом анализе результатов применяли параметрический критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормальности распределения (для попарного сравнения двух групп), непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (для одномоментного сравнения более чем двух групп) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для выявления корреляционной связи между исследуемыми параметрами) [2]. Использована программа Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения уровня аминокислот в стекловидном теле и витреальном содержимом у больных РОС с учетом степени пролиферативных процессов представлены в табл. 1. Во всех случаях в исследуемых средах у пациентов с ПВР степени В и С выявлено увеличение концентрации аминокислот, в большинстве — достоверно значимое относительно соответствующих данных при ПВР степени А.

Таблица 1. Уровень аминокислот у больных с отслойкой сетчатки при разной степени ПВР (нг/мл)

Исследуемые аминокислоты	Стат. показатель	Стекловидное тело		Витреальное содержимое	
		ПВР А	ПВР В+С	ПВР А	ПВР В+С
Аланин	n	5	30	10	57
	M±SD	0,097±0,127	0,190±0,081	0,301±0,092	1,808±1,446
	p	–	0,035	–	0,002
Аргинин	n	–	30	10	56
	M±SD	–	0,042±0,022	0,045±0,014	0,271±0,218
	p	–	–	–	0,002
Аспарат	n	5	30	10	57
	M±SD	0,057±0,038	0,147±0,076	0,495±0,198	1,850±1,374
	p	–	0,016	–	0,003
Валин	n	1	27	10	57
	M±SD	0,021±0	0,085±0,046	0,181±0,034	0,940±0,786
	p	–	0,183	–	0,003
Гистидин	n	–	18	5	56
	M±SD	–	0,006±0,004	0,050±0,014	0,269±0,268
	p	–	–	–	0,075
Глицин	n	3	28	10	57
	M±SD	0,026±0,006	0,084±0,044	0,256±0,096	0,922±0,661
	p	–	0,032	–	0,002
Глутаминовая кислота	n	5	30	10	57
	M±SD	0,088±0,021	0,387±0,160	0,526±0,097	2,464±2,666
	p	–	0,0002	–	0,026
Изолейцин	n	2	28	10	57
	M±SD	0,022±0,009	0,048±0,034	0,034±0,015	0,285±0,203
	p	–	0,295	–	0,003
Лейцин	n	5	30	10	57
	M±SD	0,029±0,007	0,158±0,133	0,243±0,071	1,690±1,302
	p	–	0,039	–	0,0009
Лизин	n	5	26	10	57
	M±SD	0,028±0,006	0,129±0,126	0,279±0,084	2,480±2,195
	p	–	0,088	–	0,002
Пролин	n	4	30	10	57
	M±SD	0,029±0,004	0,114±0,068	0,395±0,188	1,222±0,963
	p	–	0,020	–	0,009
Серин	n	4	28	10	57
	M±SD	0,023±0,004	0,073±0,051	0,254±0,042	1,056±0,908
	p	–	0,062	–	0,007
Тирозин	n	1	23	10	57
	M±SD	0,007±0	0,048±0,020	0,047±0,013	0,284±0,215
	p	–	0,063	–	0,001
Треонин	n	3	27	10	57
	M±SD	0,022±0,004	0,083±0,051	0,155±0,032	0,994±0,710
	p	–	0,054	–	0,0004
Фенилаланин	n	4	29	10	57
	M±SD	0,024±0,002	0,070±0,038	0,106±0,014	0,557±0,421
	p	–	0,024	–	0,001

Примечание: n — количество глаз; p — уровень значимости различий

Ранее нами было показано, что уровень аминокислот в витреальном содержимом выше, чем в стекловидном теле [5]. Анализ данных в зависимости от степени ПВР показал, что увеличение концентрации аминокислот при усилении ПВР особенно значительно в витреальном содержимом. Результаты корреляционного анализа (табл. 2) выявили наличие достоверной связи между ПВР и уровнем аминокислот в витреальном содержимом и, в боль-

шинстве случаев, в стекловидном теле (за исключением валина, изолейцина и тирозина, для которых коэффициент Спирмена был равен соответственно 0,274, 0,278 и 0,347 при $p > 0,05$).

На основании данных о том, что ПВР является одним из наиболее важных признаков, характеризующих клиническое течение РОС, нами дополнительно проанализированы результаты определения уровней аминокислот-нейротрансмиттеров

Таблица 2. Ранговая корреляционная связь между уровнем аминокислот в стекловидном теле и витреальном содержимом и степенью ПВР при отслойке сетчатки

Исследуемые аминокислоты	Стекловидное тело			Витреальное содержимое		
	п	г Спирмена	р	п	г Спирмена	р
Аланин	35	0,371888	0,027822	67	0,617271	0,000000
Аргинин	–	–	–	66	0,621131	0,000000
Аспарат	35	0,460818	0,005338	67	0,453748	0,000115
Валин	28	0,274022	0,158228	67	0,617308	0,000000
Гистидин	–	–	–	61	0,437878	0,000417
Глицин	31	0,463599	0,008621	67	0,508988	0,000011
Глутаминовая кислота	35	0,598255	0,000147	67	0,617277	0,000000
Изолейцин	30	0,277962	0,136946	67	0,617302	0,000000
Лейцин	35	0,606339	0,000113	67	0,617271	0,000000
Лизин	31	0,392232	0,029079	67	0,614265	0,000000
Пролин	34	0,558376	0,000600	67	0,368197	0,002173
Серин	32	0,470805	0,006537	67	0,617277	0,000000
Тирозин	24	0,346561	0,097109	67	0,614127	0,000000
Треонин	30	0,481446	0,007068	67	0,617277	0,000000
Фенилаланин	33	0,477837	0,004918	67	0,617339	0,000000

Примечание: п — количество глаз; р — уровень значимости различий

в группах пациентов с разной степенью ПВР А (11 чел.), В (64 чел.) и С (13 чел.). Установлено достоверное увеличение уровня глутаминовой кислоты в стекловидном теле (по критерию Крускалла-Уоллиса $\chi^2=6,306$, $df=2$, $p=0,0427$) и тенденция к увеличению аспартата и глицина (соответственно $\chi^2=2,307$, $df=2$, $p=0,316$ и $\chi^2=3,162$, $df=2$, $p=0,206$) при усилении ПВР. В витреальном содержимом, то есть в материале, полученном через 1–2 суток после операционного достижения прилегания сетчатки, увеличение уровня аминокислот во всех случаях было достоверно значимым (так, $\chi^2=15,516$, $df=2$, $p=0,0004$ для глутаминовой кислоты, $\chi^2=11,738$, $df=2$, $p=0,0028$ для аспартата и $\chi^2=11,738$, $df=2$, $p=0,0028$ для глицина соответственно по критерию Крускалла-Уоллиса).

Анализ данных о содержании аминокислот-нейротрансмиттеров при разной степени ПВР выявил достоверную зависимость для уровня аспартата, глутаминовой кислоты и глицина в витреальном содержимом (коэффициент Спирмена равен соответственно 0,373, 0,585 и 0,397 при $p = 0,002$, 0,000 и 0,001 и $n=67$ во всех случаях) и стекловидном теле для глутаминовой кислоты (коэффициент Спирмена — 0,520, $p=0,001$, $n=35$).

На рис. 1 графически представлены данные, характеризующие уровень аминокислот-нейротрансмиттеров в стекловидном теле и витреальном содержимом у больных РОС с разной степенью ПВР. Очевидно, что содержание всех аминокислот при усилении ПВР увеличивается. Так, в стекловидном теле концентрация возбуждающих аминокислот аспартата и глутаминовой кислоты увеличена в 2,64 и 4,22 раза и в 2,35 и 5,06 раз при ПВР степени В и С соответственно в сравнении с аналогичными данными при ПВР степени А. Уро-

вень тормозной аминокислоты глицина повышен в 3,38 и 3,02 раза. Что касается соответствующих изменений в витреальном содержимом, то следует отметить, что в этом случае имеет место более выраженное увеличение содержания как возбуждающих, так и тормозной аминокислот (уровень аспартата и глутаминовой кислоты выше в 3,74 и 4,81 раза и в 3,69 и 4,04 раза при ПВР степени В и С соответственно. По сравнению с таковыми данными при ПВР степени А, уровень глицина повышен в 3,64 и 3,40 раз).

Таким образом, анализ данных о содержании аминокислот с учетом степени пролиферативных процессов показал наличие значимых различий при усилении пролиферации до степени В.

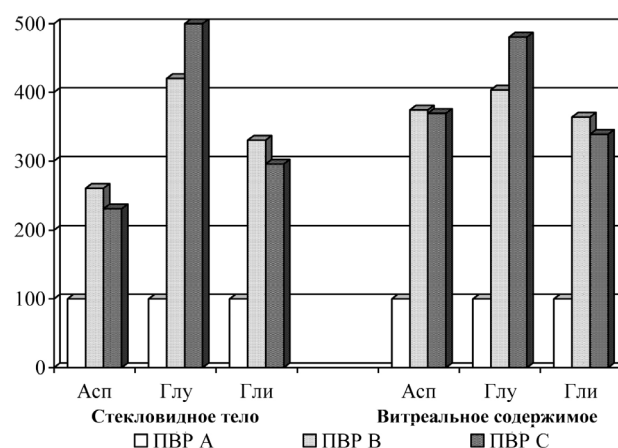


Рис. 1. Уровень возбуждающих (аспарат и глутаминовая кислота) и тормозящей (глицин) аминокислот в стекловидном теле и витреальном содержимом у лиц с отслойкой сетчатки при разной степени ПВР (% относительно соответствующих значений у лиц с ПВР степени А).

При дальнейшем прогрессировании ПВР с образованием фиксированных складок сетчатки (стадия С) в случаях длительно существующей отслойки наблюдается тенденция к снижению уровня аминокислот-нейротрансмиттеров по сравнению с их содержанием при стадии В, однако при этом их концентрация остается достоверно выше по сравнению с показателями при минимальной стадии ПВР (стадия А) (см. рис.).

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что усиление пролиферативных процессов сопровождается увеличением содержания как возбуждающих, так и тормозной аминокислот, однако во втором случае эти изменения менее выражены, что подтверждается соответствующими значениями расчетных коэффициентов отношения суммы показателей возбуждающих аминокислот к тормозной: для стекловидного тела эти величины составляют 5,67 — при ПВР степени А, 6,03 — при ПВР степени В и 7,51 — при ПВР степени С; для

витреального содержимого — 3,99, 4,70 и 4,55 соответственно при ПВР А, В и С.

Заключение. Развитие пролиферативной витреоретинопатии у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки сопровождается повышением уровня аминокислот-нейротрансмиттеров: глутаминовой кислоты, аспартата и глицина как в стекловидном теле, так и в витреальной жидкости. При дальнейшем прогрессировании ПВР с образованием фиксированных складок сетчатки в случаях длительно существующей отслойки сетчатой оболочки наблюдается тенденция к снижению уровня аминокислот-нейротрансмиттеров.

При прогрессировании ПВР у больных регматогенной отслойкой сетчатки наблюдается дисбаланс между уровнями нейромедиаторов возбуждающего и тормозного действия: глутаминовой кислоты + аспартат и глицина соответственно, что приводит к развитию эксайтотоксического эффекта и создает патохимические предпосылки дегенерации сетчатки.

Литература

1. **Абдуллаева Э. А.** Клиническая значимость антиангиогенной терапии в лечении субретинальной неоваскулярной мембраны при осложненной миопии / Э. А. Абдуллаева, Л. Х. Саидова, И. Ф. Зейналова // *Oftalmologiya*. — 2013. — Т. 11. — № 1. — Р. 57–63.
2. Медико-биологическая статистика / С. Гланц: пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. **Заpusкалов И. В.** Современная концепция патогенеза пролиферативной витреоретинопатии / И. В. Заpusкалов, О. И. Кривошеина // Сборник научных статей «Современные технологии витреоретинопатии». — Москва, 2007. — С. 72–76.
4. **Левицкая Г. В.** Возможности минимизации хирургии регматогенной отслойки сетчатки / Г. В. Левицкая // Сборник тезисов IX научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинопатии — 2011». — Москва, 10–11 марта 2011 г. — М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2011. — С.123–125.
5. **Левицкая Г. В.** Аминокислотный спектр в стекловидном теле и витреальном содержимом у больных

- регматогенной отслойкой сетчатки / Г. В. Левицкая // *Российская детская офтальмология*. — 2014. — № 1. — С.16–20.
6. **Меджидова С. Р.** Посттравматическая пролиферативная витреоретинопатия (Обзор литературы) / С. Р. Меджидова // *Oftalmologiya*. — 2012. — Т. 10. — № 3. — Р.113–120.
7. **Ambati J.** Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy / J. Ambati, K. V. Chalam, D. K. Chawla et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 1997. — V.115. — № 9. — P. 1161–1166.
8. **Dreyer E.** Calcium blockers to treat proliferative vitreoretinopathy / E. Dreyer // Патент США US 20050192322 A1, № публикации US20050192322 A1, № заявки US 10/885,422, дата публикации 01. 09. 2005, заявлен 06. 07. 2004, дата приоритета 30. 06. 1997, другие номера патента CA2295098A1, Первоначальный патентообладатель Allergan Sales, Inc.

Поступила 25.03.2015

References

1. **Abdullaeva EA, Saidova LKh, Zeinalova IF.** [Clinical significance of antiangiogenic therapy of a subretinal neovascular membrane in complicated myopia]. *Oftalmologiya*. 2013;11(1):57–63. Russian.
2. **Glantz SA.** Primer of Biostatistics. 4th ed. [Transl. from English]. Moscow: Praktika;1998. 459 p. Russian.
3. **Zapuskalov IV, Krivosheina OI.** [Current concept of the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy]. In: [Proceeding of the Conference on New Technologies for the Treatment of Vitreoretinal Pathology]; 2006 Mar 23–24; Moscow (Russia): Eye Microsurgery Federal State Institution; 2006. p.72–76. Russian.

4. **Levitskaya GV.** [Potential to minimize surgery for rhegmatogenous retinal detachment]. In: [Proceeding of the 9th Conference on New Technologies for the Treatment of Vitreoretinal Pathology]; 2011 Mar 10–11; Moscow (Russia): Eye Microsurgery Federal State Institution; 2011. p.123–125. Russian.
5. **Levitskaya GV.** [Amino acid spectrum in vitreous body and vitreous content in patients with retinal detachment]. *Rus Det Oft.* 2014;1:16–20. Russian.
6. **Medzhidova SR.** [Posttraumatic proliferative vitreoretinopathy: Literature Review]. *Oftalmologiya*. 2012;10(3):113–20. Russian.

7. Ambati J, Chalam KV, Chawla DK et al. Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115 (9):1161–6.
8. Dreyer EB, inventor; Allergan Sales, Inc., assignee. Calcium blockers to treat proliferative vitreoretinopathy. United States patent US 20050192322 A1. 2005 Sept 1.

Received 25.03.2015