

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Борзенко С.А.^{1,2}, Захаров В.Д.¹, Миридонова А.В.¹, Куприянова А.Г.^{1,3}, Колесник С.В.¹, Островский Д.С.^{1,4}, Горшков И.М.¹, Колесник А.И.¹, Арбуханова П.М.¹

Патофизиологические механизмы эпителиально-мезенхимальной трансформации при идиопатическом эпилеретинальном фиброзе

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, г. Москва, Россия, Бескудниковский бульвар, д. 59А;²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, Россия, ул. Делегатская, д. 20/1;³Научно-исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, г. Москва, Россия, ул. Талдомская, д. 2;⁴ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) может лежать в основе перестройки дифференцированных клеток при репарации тканей и формировании фиброза. В основе патогенеза идиопатического эпилеретинального фиброза (иЭРФ) могут также быть задействованы процессы дифференцировки и трансформации различных типов клеток. **Цель исследования** – выявление признаков мезенхимального фенотипа в клетках эпилеретинальных мембран удаленных с поверхности сетчатки у пациентов с иЭРФ и различной остротой зрения. **Методика.** В исследование включено 60 пациентов (60 глаз) с диагнозом иЭРФ. Все пациенты были разделены на 3 группы по 20 пациентов в каждой, в зависимости от исходной максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ): 1-я группа имела МКОЗ 0,9-0,7 н/к; 2-я – 0,6-0,3 н/к; 3-я – от 0,2 до 0,05. У всех пациентов удаляли эпилеретинальную и внутреннюю пограничную мембраны (ЭРМ и ВПМ). ЭРМ и ВПМ удаляли послойно или единым блоком. Проводили иммуногистохимическое окрашивание образцов мембран, с целью выявления и визуализации следующих антигенов: виментина, α -гладкомышечного актина (α -SMA), и коллагенов IV и VI типов. **Результаты.** У пациентов 1-й группы во всех случаях ЭРМ удалялись отдельно от ВПМ. В образцах выявлялись единичные клетки экспрессирующие виментин, α -SMA, коллагены IV и VI типов. У пациентов 2-й группы в 16 случаях (80%) ЭРМ с поверхности сетчатки удалялись единым блоком с ВПМ. В образцах выявлено увеличение числа клеток экспрессирующих α -SMA и виментин, при этом имело место статистически значимое увеличение экспрессии коллагенов IV и VI типов. Во всех образцах 3-й группы ЭРМ и ВПМ в 100% случаях удалялись с поверхности сетчатки единым блоком. В 17 (85%) случаях мембраны имели один или несколько участков сращения с сетчаткой, в клетках превалировала экспрессия коллагенов VI и VI типов. Маркеры виментин, α -SMA, коллагены VI и VI типов обнаруживали статистически значимую корреляционную связь с МКОЗ до операции. Причем, виментин имел сильную обратную корреляционную связь ($r=-0,788$, $p=0,004$), факторы α -SMA и коллагены IV, VI типов – очень сильную обратную корреляционную связь ($r<-0,9$, $p<0,001$). **Заключение.** На примере прогрессирования идиопатического эпилеретинального фиброза выявлена ЭМТ мембран. Данный феномен характеризуется приобретением клетками мембраны мезенхимального фенотипа: появлением экспрессии виментина и α -SM актина а также и приобретением способности к продуцированию компонентов внеклеточного матрикса (коллагены IV и VI типов). Ключевым моментом в процессе формирования и прогрессирования ЭРФ является трансформация клеточного состава в миофибробластоподобные клетки. Повышенная экспрессия α -SM актина непосредственно связана с сокращением мембраны и «натяжением» сетчатки миофибробластами, что в свою очередь приводит к прогрессирующему снижению остроты зрения и увеличению метаморфозий у пациентов ($r<-0,9$, $p<0,001$).

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальная трансформация; пролиферативный процесс; эпилеретинальная мембрана; виментин; актин гладкомышечных клеток; коллаген IV и VI типов; миофибробластоподобные клетки.

Для цитирования: Борзенко С.А., Захаров В.Д., Миридонова А.В., Куприянова А.Г., Колесник С.В., Островский Д.С., Горшков И.М., Колесник А.И., Арбуханова П.М. Патофизиологические механизмы эпителиально-мезенхимальной трансформации при идиопатическом эпилеретинальном фиброзе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 15-22.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.15-22

Для корреспонденции: **Миридонова Анна Владимировна**, e-mail: Miridonova.anna@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-315-00357.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.11.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Borzenok S.A.^{1,2}, Zakharov V.D.¹, Miridonova A.V.¹, Kupriyanova A. G.³, Kolesnik S.V.¹, Ostrovsky D.S.^{1,4}, Gorshkov I.M.¹, Kolesnik A.I.¹, Arbukhanova P.M.¹

Pathophysiological mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in idiopathic epiretinal fibrosis

¹S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Beskudnikovskiy Blvd. 59a, Moscow 127486, Russia;

²Department of Ophthalmology, A.I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry; Delegatskaya Str. 20/1, Moscow 127473, Russia;

³Research Clinical Institute of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Taldomskaya Str. 2, Moscow 125412, Russia;

⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

Epithelial-mesenchymal transition may underlie reorganization of mature differentiated cells and tissues during their repair and fibrosis. The pathogenesis of idiopathic epiretinal fibrosis may also involve processes of differentiation and transformation of different cell types. **Aim.** To identify signs of the mesenchymal phenotype in cells of idiopathic epiretinal membranes removed from the surface of the retina in patients with different visual acuity. **Methods.** Sixty eyes of 60 patients with idiopathic epiretinal fibrosis were divided into three groups: Group 1 included patients with best-corrected visual acuity (BCVA) 0.7-0.9; group 2 consisted of patients with BCVA 0.3-0.6; and group 3 consisted of patients with BCVA 0.1-0.3. In all patients, the internal limiting membrane (ILM) was peeled for idiopathic epiretinal membrane (IERM). Idiopathic ERM/ILM samples from vitrectomy were analyzed for vimentin, α -smooth muscle actin (α -SMA), and type IV and VI collagens using flat-mount immunohistochemistry. **Results.** In patients of group 1, single cells expressing vimentin, α -SMA, and type VI and VI collagens were found. In patients of group 2, the number of cells expressing α -SMA and vimentin was increased with a statistically significant increase in the expression of type IV and VI collagens ($p < 0.05$). Type VI and IV collagens prevailed ($p < 0.05$) in all samples of group 3. Sometimes membranes had sites of rough fusion with extracellular matrix components. These membranes strongly adhered to ILM and were removed as a single block during vitrectomy. **Conclusion.** Using the example of progressive idiopathic epiretinal fibrosis this study found the epithelial-mesenchymal transition. This phenomenon was characterized by membrane cells that have acquired the mesenchymal phenotype due to appearance of vimentin and α -SM actin expression ($p < 0.05$) as well as the ability to produce components of extracellular matrix (type IV and VI collagens) ($p < 0.05$). The key point in the process of ERM formation and progression was the transformation of the cellular composition into myofibroblast-like cells. The increased expression of α -SM actin was associated with membrane contraction and tensioning of the retina by myofibroblasts, which resulted in impaired visual acuity and increased metamorphopsia ($r < -0.9$, $p < 0.001$).

Keywords: epithelial mesenchymal transition; proliferative process; epiretinal membrane; vimentin; smooth muscle actin; type IV and VI collagens; myofibroblast-like cells.

For citation: Borzenok S.A., Zakharov V.D., Miridonova A.V., Kupriyanova A.G., Kolesnik S.V., Ostrovsky D.S., Gorshkov I.M., Kolesnik A.I., Arbukhanova P.M. Pathophysiological mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in idiopathic epiretinal fibrosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 15-22. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.15-22

For correspondence: **A.V. Miridonova**, e-mail: miridonova.anna@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments. The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18-315-00357.

Information about authors:

Miridonova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3784-711X>

Ostrovsky D.S., <https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Kolesnik A.I., <https://orcid.org/0000-0002-6835-7204>

Arbukhanova P.M., <https://orcid.org/0000-0002-3304-6043>

Received 02.11.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Введение

В последнее время большой интерес, в вопросах касающихся патогенетических механизмов формирования фиброза, вызывает теория эпителиально – мезенхимальной трансформации (ЭМТ) или эпителиально – мезенхимального перехода (ЭМП) [1, 2].

Согласно описанию в зарубежных литературных источниках, ЭМТ представляет собой временную утрату клетками эпителиального фенотипа и временное приобретение ими фенотипа мезенхимальных клеток. Это удавалось наблюдать в эмбриогенезе, а также в процессе опухолевого роста [3]. При изменении эпителиального фенотипа на мезенхимальный клетки приобретают повышенную подвижность и способность к инвазии, что позволяет им покинуть локальное микроокружение, переместиться в новые условия и дать начало другим типам клеток [4]. Кроме того, последние данные свидетельствуют, что эмбрионально-мезенхимальную трансформацию можно наблюдать в зрелых дифференцированных клетках при репарации тканей и формировании фиброза.

Известно, что в основе патогенеза идиопатического эпиретинального фиброза также лежат процессы дифференцировки и трансформации различных типов клеток. Эпиретинальный фиброз – это медленно прогрессирующая приобретенная патология органа зрения, которая сопровождается образованием тонкой полупрозрачной фиброзно-клеточной пленки в макулярной области. Эпиретинальные мембраны (ЭРМ) обладают способностью к сокращению и могут приводить к искривлению поверхности витреомакулярного интерфейса, что в свою очередь обуславливает снижение остроты зрения и развитие метаморфозий [5-7].

Основопологающую роль в развитии и прогрессировании иЭРМ играют клетки глиального происхождения (клетки Мюллера, астроциты) [8-13]. Находясь на поверхности витреоретинального интерфейса, данные клетки со временем активируются – подвергаются морфологическим изменениям, трансформации и начинают проявлять сократительную активность. Клетки выделяют маркер дифференцировки гладкой мускулатуры – α -SM актин, обладающий сократительной активностью, что способствует усилению контракции ткани [14].

На сегодняшний день отмечается роль клеточных субпопуляций миофибробластов/фибробластов в формировании иЭРМ, проводятся исследования молекулярных медиаторов идиопатического эпиретинального фиброза, что служит импульсом для разработки новых диагностических и прогностических критериев заболевания.

По мнению В.С. Репина и И.Н. Сабуриной, фибрирование структур сетчатки всецело зависит от факторов регионального микроокружения. Авторами высказано предположение, что чередование во времени эпителиальных и мезенхимальных признаков фенотипа является общей биологической закономерностью как в эмбриогенезе, так и в онтогенезе и связано с феноменом эпителиально-мезенхимальной пластичности, поэтому данный механизм является физиологическим и функционирует в норме [15, 16]. ЭМТ лежит в основе глобального фиброгенеза. Термин «ЭМТ», по определению, ограничен молекулярными событиями, происходящими в эпителиальных клетках, но наличие ЭМТ отражает более общий процесс, вовлекающий другие клеточные популяции [17].

Дальнейшее изучение ЭМТ в настоящее время представляется обоснованным и перспективным направлением медико-биологических исследований. Понимание механизмов ЭМТ может помочь в выявлении важных патогенетических особенностей развития и прогрессирования фиброза практически во всех органах.

Цель исследования – выявление признаков мезенхимального фенотипа в клетках идиопатических эпиретинальных мембран удаленных с поверхности сетчатки у пациентов с различной остротой зрения.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии».

Для данного исследования были отобраны 60 пациентов с диагнозом идиопатический эпиретинальный фиброз. Критериями оценки степени выраженности патологического процесса служили жалобы на снижение остроты зрения и наличие метаморфозий, данные оптической когерентной томографии (ОКТ) и чувствительность сетчатки в макулярной зоне по данным микропериметрии.

Все пациенты были разделены на 3 равные группы по 20 пациентов (20 глаз) в каждой в зависимости от исходной максимально скорректированной остроты зрения: 1-я группа от 0,7 до 0,9, 2-я от 0,3 до 0,6 и 3-я от 0,05 до 0,2.

Пациентам было выполнено хирургическое вмешательство – стандартная трехпортовая 25-27 Gauge хромовитректомиа. Контрастирование эпиретиналь-

ной мембраны (ЭРМ) проводили с использованием красителя membrane blue dual (DORC, Нидерланды). Далее с помощью эндовитреального пинцета проводили удаление ЭРМ и внутренней пограничной мембраны (ВПМ). При этом обращали внимание на характер их удаления: раздельное (послойное) или единым блоком. Данные образцы помещали в пробирки с 2,0 мл 4% параформальдегида. Через 4 ч их переносили в пробирки с 2,0 мл физиологического раствора. Затем мембраны фиксировали на предметном стекле с полилизинным покрытием. (Thermo SCIENTIFIC, USA). Проводили иммуногистохимическое окрашивание с целью выявления и визуализации антигенов: виментина, α -гладкомышечного актина (α -SMA), а также коллагена IV, VI типов. В качестве первичных антител применяли: анти-виментин в разведении 1:250 (номер по каталогу ab8978), анти- α -гладкомышечный актин в разведении 1:100 (номер по каталогу ab5694), антитела к коллагену IV типа в разведении 1:200 (номер по каталогу ab6311), анти-коллаген VI в разведении 1:250 (номер по каталогу ab6588) (Abcam; Cambridge, UK). В качестве вторичных антител использовали козы поликлональные антитела к антигенам мыши (AlexaFluor®594) в разведении 1:250 (номер по каталогу ab150116), козы поликлональные антитела к антигенам кролика (AlexaFluor®488) в разведении 1:250 (номер по каталогу ab150077) (Abcam; Cambridge, UK). Окрашенные препараты исследовали с помощью конфокального сканирующего микроскопа FLUOVIEW FV10i (OLYMPUS Corporation, Япония). Полученные снимки анализировали, используя программное обеспечение «CellProfiler», позволяющее выделять необходимые для анализа клеточные компоненты раздельно: ядра и цитоплазмы или клетки (ядро + цитоплазма), что давало возможность расчета интенсивности свечения каждой клетки или отдельных ее компонентов.

Статистическую обработку клинических исследований проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 («StatSoft», США) и Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США). Для выявления соотношения между количественными показателями проводили множественный регрессионный анализ, а также корреляционный анализ по Спирмену. Силу корреляционной связи определяли в соответствии со шкалой Чеддока (по абсолютной величине): менее 0,10 – связь отсутствует, 0,1-0,3 – слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – средняя, 0,7-0,9 – высокая, 0,9 и более – очень высокая. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов 1-й группы с максимальной коррекцией остроты зрения (МКОЗ) 0,7 – 0,9, во всех случаях эпиретинальная мембрана (ЭРМ) удалялась отдельно от внутренней пограничной мембраны (ВПМ). Это было обусловлено меньшей степенью адгезии ЭРМ с ВПМ и сетчаткой, что подтверждалось результатами иммуногистохимического исследования. В образцах мембран этой группы были выявлены единичные глиальные клетки, экспрессирующие виментин – маркер начальной стадии эпителиально-мезенхимальной трансформации. Его появление указывает на перестройку цитоскелета клетки с последующим изменением её функции. В образцах был также обнаружен α -SMA – маркер дифференцировки гладкой мускулатуры и активированных миофибробластов (рис. 1, 4), наличие которого подтверждает переход данных клеток в мезенхимальный фенотип, обозначая начало пролиферативного процесса. Клетки, экспрессирующие α -SMA проявляют сократительную активность, обуславливая сморщивание самой мембраны, что объясняет появление у пациентов жалоб на искаженное восприятие формы и величины предметов (метаморфопсию) при относительно высокой МКОЗ. В небольшом количестве в образцах выявлялась экспрессия коллагенов IV и VI типов.

У пациентов 2-й группы выявлено увеличение количества клеток, экспрессирующих α -SMA и виментин, при этом наблюдалось статистически значимое увеличение экспрессии коллагенов IV и VI типов (рис. 2 А, Б; 4). В 16 случаях (80%) ЭРМ с поверхности сетчатки удаляли единым блоком с ВПМ, что свидетельствует о более плотной адгезии данных структур, вследствие изменения клеточных элементов ЭРМ и продукции коллагена. Увеличение количества активных пролиферирующих клеток, экспрессирующих α -SMA и синтезирующих коллаген, а также увеличение уровня маркера мезенхимальной дифференцировки виментина, свидетельствуют о прогрессировании патологического процесса. Увеличение в зонах фиброза гладкомышечного актина указывает на повышение пула мезенхимальных клеток, что клинически проявляется нарастанием жалоб на более выраженное искажение зрения и снижение его остроты.

Во всех образцах 3-й группы превалировали коллагены IV и VI типов ($p < 0,05$) (рис. 3, 4). Количество клеток, экспрессирующих α -SMA, виментин также возросло, что свидетельствовало об увеличении числа мезенхимальных клеток. ЭРМ имели еще более плотную связь с сетчаткой и ВПМ, чем у пациентов 2-й группы

— практически во всех случаях выявлялся один или несколько участков сращения, в результате чего ЭРМ и ВПМ удалялись с поверхности сетчатки единым блоком. В 17 случаях (85%) сращение мембран с сетчаткой было настолько плотным, что удаление таких участков могло привести к повреждению последней. В связи с этим, в подобных участках проводили иссечение остатков ЭРМ витреотомом. Выявленные изменения мембран пациентов 3-й группы свидетельствовали о завершении процессов трансформации клеток, что приводило к грубым анатомо-функциональным нарушениям, в результате чего у пациентов данной группы острота зрения после операции улучшалась лишь незначительно.

Для выявления зависимости МКОЗ до операции у пациентов с идиопатическим эпиретинальным фиброзом и уровнем экспрессии виментина, α -SMA, коллагенов VI и IV типов проводили корреляционный анализ Спирмена.

Выявлено, что все исследуемые факторы (виментин, α -SMA, коллагены VI и VI типов) имели статистически значимую корреляционную связь с МКОЗ до операции у пациентов с иЭРМ ($p < 0,001$). Причем, фактор виментин имел сильную обратную корреляционную связь ($r = -0,788$, $p = 0,004$), факторы α -SMA, кол-

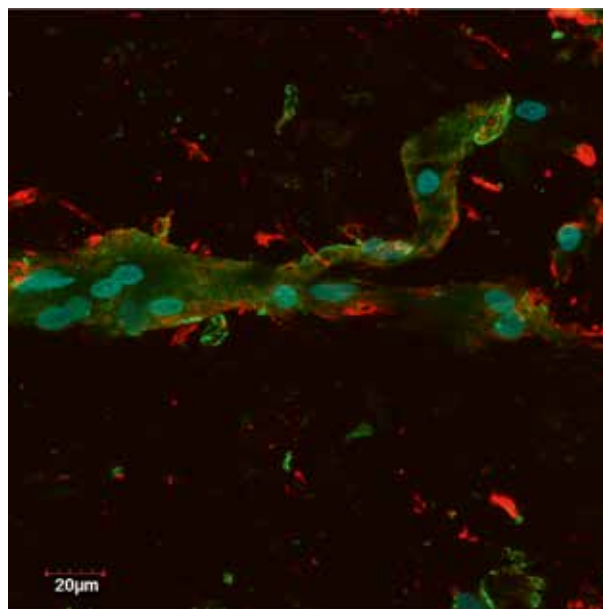


Рис. 1. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны из 1-й группы. Иммунофлуоресцентное окрашивание: α -SM актин (зеленое свечение), виментин (красное свечение), ядерная ДНК (Hoechst, синее свечение). Единичные миофибробластоподобные клетки экспрессирующие данные маркеры. Ув. $\times 600$.

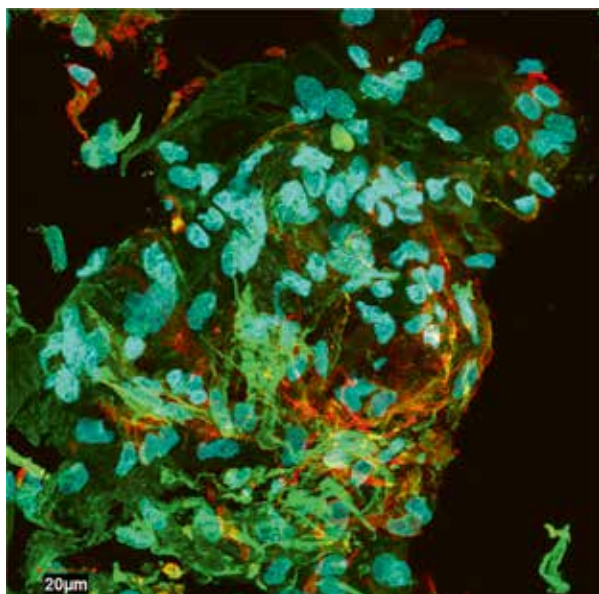


Рис. 2, А. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны из 2-й группы. Иммунофлуоресцентное окрашивание: α -SM актин (зеленое свечение), виментин (красное свечение), ядерная ДНК (Hoechst, синее свечение). Прогрессирование патологического процесса. Значительное количество миофибробластоподобных клеток, экспрессирующих α -SM актин. Ув. $\times 600$.

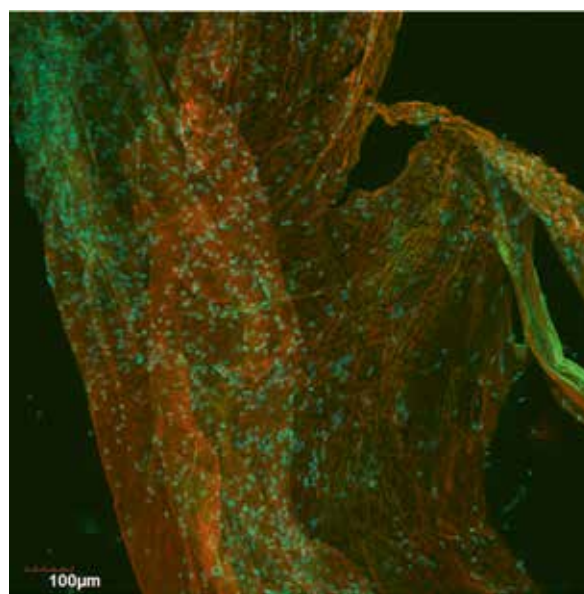


Рис. 2, Б. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны из 2-й группы. Иммунофлуоресцентное окрашивание: коллаген VI (зеленое свечение), коллаген IV (красное свечение), ядерная ДНК (Hoechst, синее свечение). Единичная экспрессия коллагена VI. Ув. $\times 100$.

лагены VI и VI типов имели очень сильную обратную корреляционную связь ($r < -0,9, p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что ключевым моментом в процессе формирования и прогрессирования иЭРФ является трансформация клеточного со-

става в миофибробластоподобные клетки. Повышенная экспрессия α -SM актина непосредственно связана с сокращением мембраны и натяжением сетчатки миофибробластами, что в свою очередь приводит к прогрессирующему снижению остроты зрения и увеличению метаморфозий у пациентов.

Кроме того, процесс фиброгенеза на поверхности сетчатки зависит от ремоделирования коллагена в результате ремоделирования внеклеточного матрикса [18]. В норме существует баланс между синтезом и распадом коллагена. Однако нарастание пула трансформированных клеток ЭРМ приводит к выраженному дисбалансу: продукция коллагена начинает существенно ($p < 0,05$) превалировать над распадом, что и было продемонстрировано в данной работе.

С помощью проведенных иммуногистохимических исследований удалось проследить морфологические изменения клеточного состава ЭРМ. Обнаружение α -SM актина во всех исследуемых образцах подтверждает факт того, что клетки ЭРМ начинают приобретать способность к сокращению и проявлять свойства миофибробластоподобных клеток, которым принадлежит одна из ведущих ролей в процессе фиброзного преобразования макулярной области сетчатки. Следует отметить, что на начальных этапах и по мере прогрессирования патологического процесса отмечается увеличение продукции виментина и α -SM актина с вовлечением все большего количества клеток в процесс ЭМТ. На заключительной стадии фиброзирования сетчатки отмечалось статистически значимое превалирование количества коллагенов IV и VI типов. Такие изменения отмечали у пациентов

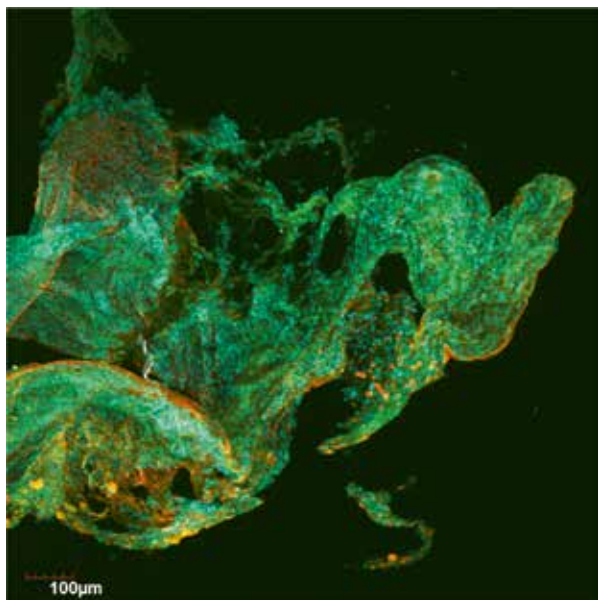


Рис. 3. Фрагмент удаленной эпиретинальной мембраны из 3-й группы. Иммунофлуоресцентное окрашивание: коллаген VI (зеленое свечение), коллаген IV (красное свечение), ядерная ДНК (Hoehst, синее свечение). Превалирующая экспрессия коллагенов VI, IV. Ув. $\times 100$.

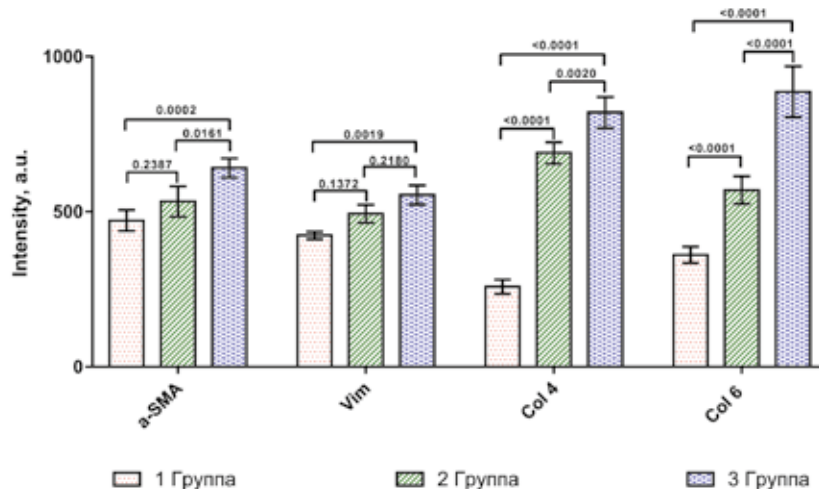


Рис. 4. Уровень экспрессии маркеров α -SM актин, виментин, коллагены VI и IV типов. Ось x – Интенсивность экспрессии в условных единицах.

3-й группы. Подобные изменения необратимы и свидетельствуют о завершении процесса ремоделирования ткани. При этом морфологические изменения данной области сетчатки на разных этапах патологического процесса коррелируют с изменением остроты зрения пациентов.

Таким образом, на примере прогрессирования идиопатического эпиретинального фиброза выявлена эпителиально-мезенхимальная трансформация клеточного состава в мезенхимальный фенотип, выражающаяся в постепенном вовлечении в процесс все большего количества клеток и проявляющаяся увеличением экспрессии виментина и α -SM актина, а также появлением способности клеток к продуцированию компонентов внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс представлен коллагенами IV и VI и типов характерных для мембранной архитектоники.

Таким образом, в основе прогрессирования патологического процесса лежит перестройка клеточных элементов ЭРМ с приобретением ими признаков мезенхимального фенотипа, что морфологически проявляется увеличением экспрессии виментина и α -SMA миофибробластоподобными клетками.

На заключительных этапах формирования эпиретинального фиброза происходит избыточная продукция мембранных типов коллагена, приводящая к грубым морфологическим изменениям и соответствующим функциональным нарушениям.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Борзенко С.А., Захаров В.Д., Куприянова А.Г., Колесник С.В., Горшков И.М., Колесник А.И., Миридонова А.В.

Сбор и обработка материала – Миридонова А.В., Колесник С.В., Островский Д.С., Колесник А.И., Арбуханова П.М.

Статистическая обработка – Миридонова А.В., Островский Д.С., Арбуханова П.М.

Написание текста – Миридонова А.В., Колесник С.В., Колесник А.И.

Редактирование текста – Борзенко С.А., Захаров В.Д.

Литература

1. Lee J.M., Dedhar S., Kalluri R. Thompson E.W. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J. Cell. Biol.* 2006; 172: 973-81.
2. Lee J.S., Semela D., Iredale J., Shah V.H. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: A new function for the liver-specific pericytes? *Hepatology*. 2007; 45: 817-25.
3. Kalluri R., Weinberg R.A. The basic of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1420-28.

4. Лазаревич Н. Л. Эпителиально-мезенхимальный переход при прогрессии гепатокарцином. *Вестн. РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2003; 3: 76-82.
5. Качалина Г.Ф., Дога А.В., Касмынина Т.А., Куранова О.И. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения. *Офтальмохирургия*. 2013; 4: 108-10.
6. Сдобникова С.В., Козлова И.В., Дорошенко Е.В., Ронзина И.А., Алексеенко Д.С., Сидамонидзе А.Л. и др. Изменения поля зрения после витреомакулярной хирургии – критерий качества лечения. *Вестник Офтальмологии*. 2013; 5: 114-26.
7. Snead D.R., James S., Snead M.P. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye*. 2008; 22: 1310-17.
8. Bringman A., Wiedemann P. Muller Glial cells in retinal Disease. *Ophthalmologica*. 2012; 227(1): 1 – 19.
9. Edwards M., McLeod D., Bhutto I. et al. Idiopathic preretinal glia in aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2016; 150: 44 – 61.
10. Guerin C., Wolfshagen R., Eifrig D., Anderson D. Immunocytochemical identification of Muller's glia as a component of human epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31: 1483 – 91.
11. Guidry C. Isolation and characterization of porcine Muller cells. Myofibroblastic dedifferentiation in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37: 740 – 52.
12. Guidry C., Bradley K., King J. Tractional force generation by human Muller cells: growth factor responsiveness and integrin receptor involvement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 1355 – 63.
13. Горшков И.М., Колесник С.В., Шестопалов В.И., Миридонова А.В. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения. *Офтальмохирургия*. 2017; 2: 6-10.
14. Bu S.C., Kuijter R., Van der Worp R.J. et al. Immunohistochemical Evaluation of Idiopathic Epiretinal Membranes and In Vitro Studies on the Effect of TGF- β on Müller Cells iERMs, Müller Cells, and TGF- β . *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015; 56(11): 6506-14.
15. Репин В.С., Сабурова И.Н. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей. *Клет. транспл. и тканевая инженерия*. 2006; 1(3): 64-72.
16. Сабурова И.Н., Репин В.С. 3D-культивирование: от отдельных клеток к регенерационной ткани (к вопросу о феномене эпителио-мезенхимальной пластичности). *Клет транспл. и тканевая инженерия*. 2010; 5(2): 75-86.
17. Галишон П., Гертг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? *Нефрология*. 2013; 17(4): 9-16
18. Verzijl N., DeGroot J., Oldehinkel E., Bank R., Thorpe S., Baynes J. et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. *Biochem. J*. 2000; 350: 381-87.

References

1. Lee J.M., Dedhar S., Kalluri R. Thompson E.W. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J. Cell. Biol.* 2006; 172: 973-81.
2. Lee J.S., Semela D., Iredale J., Shah V.H. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: A new function for the liver-specific pericytes? *Hepatology*. 2007; 45: 817-25.

3. Kalluri R., Weinberg R.A. The basic of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1420–28.
4. Lazarevich N.L. *Epithelial-mesenchymal transition in hepatocarcinoma progression. Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN.* 2003; 3: 76–82. (in Russian)
5. Kachalina G.F., Doga A.V., Kasmynina T.A., Kuranova O.I. Дора А.В., Эпиретинальная фиброз: патогенез, исходы, методы лечения. *Ofial'mohirurgiya.* 2013; 4: 108–10. (in Russian)
6. Sdobnikova S.V., Kozlova I.V., Doroshenko E.V., Ronzina I.A., Alekseenko D.S., Sidamonidze A.L. et al. Field of view changes after vitreomacular surgery: a treatment quality criteria. *Vestnik Ofial'mologii.* 2013; 5: 114–26. (in Russian)
7. Snead D.R., James S., Snead M.P. Pathological changes in the vitreoretinal junction I: epiretinal membrane formation. *Eye.* 2008; 22: 1310–17.
8. Bringman A., Wiedemann P. Muller Glial cells in retinal Disease. *Ophthalmologica.* 2012; 227(1): 1–19.
9. Edwards M., McLeod D., Bhutto I. et al. Idiopathic preretinal glia in aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2016; 150: 44–61.
10. Guerin C., Wolfshagen R., Eifrig D., Anderson D. Immunocytochemical identification of Muller's glia as a component of human epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 1483–91.
11. Guidry C. Isolation and characterization of porcine Muller cells. Myofibroblastic dedifferentiation in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37: 740–52.
12. Guidry C., Bradley K., King J. Tractional force generation by human Muller cells: growth factor responsiveness and integrin receptor involvement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 1355–63.
13. Gorshkov I.M., Kolesnik S.V., Shestopalov V.I., Miridonova A.V. Clinical and morphological features of cells implicated in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane formation in patients with different visual acuity. *Ofial'mokhirurgiya.* 2017; 2: 6–10. (in Russian)
14. Bu S.C., Kuijer R., Van der Worp R.J. et al. Immunohistochemical Evaluation of Idiopathic Epiretinal Membranes and In Vitro Studies on the Effect of TGF- β on Müller Cells iERMs, Müller Cells, and TGF- β . *Investigative ophthalmology & visual science.* 2015; 56(11): 6506–14.
15. Repin V.S., Saburina I.N. Reversible epithelio-mesenchymal transformations of cells in embryogenesis and postnatal tissue regeneration. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2006; 1(3): 64–72. (in Russian)
16. Saburina I.N., Repin V.S. 3D culturing: from individual cells to blastemic tissue (Revisited the phenomenon of epithelial – mesenchymal plasticity). *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2010; 5(2): 75–86. (in Russian)
17. Galichon P, Hertig A. Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside? *Nefrologiya.* 2013; 17(4): 9–16
18. Verzijl N., DeGroot J., Oldehinkel E., Bank R., Thorpe S., Baynes J. et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. *Biochem. J.* 2000; 350: 381–87.

Сведения об авторах:

Борзенко Сергей Анатольевич, доктор мед. наук, проф., акад. РАЕН, рук. Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; проф. каф. глазных болезней Московского государственного медико-стоматологического института им. А.И. Евдокимова, e-mail: mdborzenok@yandex.ru;

Захаров Валерий Дмитриевич, доктор мед. наук, проф., зав. отделом витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: info@mntk.ru;

Миридонова Анна Владимировна, аспирант отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: Miridonova.anna@mail.ru;

Куприянова Анна Геннадьевна, канд. мед. наук, зав. лаб. патоморфологии и иммунологии Научно-Исследовательский Клинический институт Педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; вед. науч. сотр. лаб. трансплантологии и клеточной биологии ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: annak2003@bk.ru;

Колесник Светлана Валерьевна, канд. мед. наук, науч. сотр. отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: svkolesnik83@gmail.com;

Островский Дмитрий Сергеевич, лаб. Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, аспирант НИИОПП, e-mail: dmitriy.ostrovskiy@gmail.com;

Горшков Илья Михайлович, канд. мед. наук, зав. отделением витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: soul@gambler.ru;

Колесник Антон Игоревич, канд. мед. наук, науч. сотр. отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: doc_ant@mail.ru;

Арбуханова Патимат Магомедовна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: pm.arbukhanova@mail.ru