

УДК 616-092.9

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА, PEDF И РАНИБИЗУМАБА НА МОДЕЛИ КИСЛОРОД-ИНДУЦИРОВАННОЙ РЕТИНОПАТИИ

© Н.А. Гаврилова, В.Е. Широков, О.Ю. Комова, О.Б. Бантыш,
И.Н. Сабурин, А.В. Ревин, Г.В. Павлова

Ключевые слова: Инфликсимаб; Ранибизумаб; PEDF; модель кислород-индуцированной ретинопатии; ингибиторы неоваскулогенеза.

Проведен анализ эффективности применения Инфликсимаба, PEDF и Ранибизумаба при их интравитреальном введении на экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии у крыс. Установлено, что комбинированное применение Инфликсимаба с Ранибизумабом или PEDF позволяет предотвратить формирование неоваскуляризации более эффективно, чем изолированное их применение.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем в офтальмологии является патология сетчатки, связанная с неоваскуляризацией, которая приводит к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности.

Терапевтической мишенью антиангиогенных стратегий, существующих на сегодняшний день в офтальмологии, в основном является эндотелиальный сосудистый фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) [1–5]. К препаратам, блокирующим его биологическое действие, относятся – Пегаптаниб (Макуген), Ранибизумаб (Луцентис), Бевацизумаб (Авастин) и Афлиберцепт (VEGF Trap-Eye – ловушка или «приманка» VEGF, Eylea).

Предпочтение в формировании новых антиангиогенных стратегических направлений в офтальмологии с учетом современных представлений о механизмах развития патологического ангиогенеза принадлежит более физиологичным направлениям, связанным с регуляцией нарушений баланса между про- и антиангиогенными факторами.

Одним из наиболее мощных эндогенных ингибиторов ангиогенеза с регулирующим механизмом действия в тканях глаза является фактор пигментного эпителия (Pigment Epithelium – Derived Factor – PEDF), обладающий достаточно выраженными нейротрофическими и нейропротективными свойствами [6–10], в связи с этим его применение в качестве ингибитора неоваскулогенеза, безусловно, является целесообразным.

К важным проангиогенным факторам, помимо VEGF, относятся фактор роста фибробластов (FGF), ангиогенин (ANG), тромбоцитозависимый фактор роста, трансформирующий фактор роста (TGF α/β), фактор роста гепатоцитов (HGF), ангиопоэтин, оксид азота, α -фактор некроза опухоли (ФНО- α) и др. В связи с этим в качестве альтернативной анти-VEGF терапии можно рассматривать применение ингибиторов любого из перечисленных проангиогенных факторов, в частности ФНО- α . Родоначалником среди ингибиторов ФНО- α

является Инфликсимаб (Remicade) – химерное моноклональное антитело с высокой специфичностью, блокирующее как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах ФНО- α . J. Olson et al. на модели лазер-индуцированной хориоидальной неоваскуляризации было установлено, что Инфликсимаб при его интравитреальном введении позволяет снизить уровень экспрессии VEGF и блокировать неоваскулогенез [11–14]. Полученные результаты позволяют предположить, что данный препарат может быть реальным претендентом на роль ингибитора неоваскулогенеза в офтальмологии.

Цель исследования: на экспериментальной модели кислород-индуцированной ретинопатии провести анализ эффективности применения Инфликсимаба, PEDF и Ранибизумаба при их интравитреальном введении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на 150 крысах (300 глаз) линии albino Wistar, выращенных в питомнике лабораторных животных «Столбовая» Российской академии медицинских наук. Исследования проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academy press, 1996).

Работа состояла из двух экспериментальных фрагментов.

Первый экспериментальный фрагмент – анализ уровня содержания ФНО- α и VEGF на 13–18 постнатальные сутки и площади ретикулярной неоваскуляризации – на 18 сутки в группах интактных и экспериментальных животных с кислород-индуцированной ретинопатией; в каждую из групп было включено 30 животных – по 5 крыс на каждый день исследования (6 дней).

Второй экспериментальный фрагмент – анализ уровня содержания ФНО- α , VEGF и площади ретикулярной неоваскуляризации у животных с экспериментальной моделью кислород-индуцированной ретинопатии при интравитреальном введении рекомбинантного

PEDF, Инфликсимаба, Ранибизумаба и комбинированном применении в зависимости от сроков их введения (12 и 14 сутки жизни). Анализ уровня содержания ФНО- α и VEGF проводился на 13, 15 и 18 постнатальные сутки, площади ретиальной неоваскуляризации – на 18 сутки; при изолированном применении Инфликсимаба, PEDF и Ранибизумаба в каждую из 3 опытных групп было включено 30 животных – 5 животных на каждый день исследования (3 дня) и, соответственно, 15 животных на 12 и 14 сутки применения препаратов; при комбинированном применении Инфликсимаба с PEDF и Ранибизумабом в каждую из групп (2 опытные группы) было включено 15 животных – 5 животных на каждый день исследования.

Сроки для интравитреального введения препаратов и проведения исследований были установлены на основании полученных результатов исследования в первом фрагменте.

Инфликсимаб в дозе 40 μg , PEDF – 0,5 μg и Ранибизумаб – 50 μg вводили интравитреально после предварительной инстиляции в конъюнктивальную полость 0,5 % раствора алкаина с помощью микрошприца «Hamilton» (серия 750LT) и с последующей инстиляцией 0,25 % раствора левомицетина.

Экспериментальная модель кислород-индуцированной ретинопатии. С 7 по 12 день жизни животные вместе с кормящими матерями находились в условиях гипоксии – в инкубаторе, подключенном к кислородному концентратору Atmung 5L-I (рис. 1) с непрерывной подачей 100 % кислорода под давлением (насыщенность кислорода в инкубаторе составляла 75 ± 5 %). Для предотвращения формирования респираторного дистресс-синдрома у самок производилась их замена; с этой целью для подкорма и проведения очистительных работ инкубатор ежедневно открывался не более чем на 5 минут. На 14 день жизни животные переводились в комнатные условия – условия относительной гипоксии (содержание кислорода 21 %).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования животные были подвергнуты эвтаназии согласно требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Энуклеация проводилась по стандартному протоколу.

Определение уровней содержания VEGF и ФНО- α в ткани сетчатки проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов Rat VEGF DuoSet



Рис. 1. Кислородный концентратор Atmung 5L-I

ELISA kit и Rat TNF-alpha ELISA kit, фирмы R&D Systems, Inc., USA соответственно.

Методика приготовления и исследования тотальных препаратов сетчатки. После энуклеации глаза препарировали под бинокулярным микроскопом. Извлеченную сетчатку фиксировали в 4 % растворе параформальдегида в течение суток при температуре $+4^\circ\text{C}$. После тщательной промывки в фосфатном буфере сетчатку погружали в раствор биотинилированного изолектина B4 Griffonia simplicifolia (Vector Laboratories, США) в разведении 1:100 в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) pH 7,2–7,4 в течение 12 ч при $+4^\circ\text{C}$. В дальнейшем сетчатку погружали в раствор стрептавидина, конюгированного с флуоресцентными красителями Cy3 или FITC (Jackson ImmunoResearch, Великобритания) на 1 ч при комнатной температуре для визуализации сосудистой сети. После трехкратной промывки в фосфатном буфере сетчатку помещали на предметное стекло, покрывали глицерином и покрывным стеклом.

Компьютерный анализ цифровых изображений сосудов сетчатки. Производили компьютерный анализ изображений сетчатки, полученных с помощью инвертированного микроскопа Olimpus KX-100 с цифровой фотокамерой Olympus DP72 и объективами 10 \times , 20 \times , 40 \times в свете флуоресценции Cy3 и FITC.

С помощью автоматизированного программного обеспечения SWIFT_NV была проведена количественная оценка средней площади васкуляризации в пределах поверхностного ретиального слоя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый экспериментальный фрагмент работы. Уровень содержания ФНО- α в течение всего периода наблюдения в экспериментальной группе был значительно выше, чем в группе интактных животных ($p < 0,05$), на 13 сутки – в 10 раз, на 15 и 18 сутки – в 4 и 2,3 раза, соответственно, т. е. на 15 и 18 сутки уровень его снижался в 2,6 и 1,7 раза, соответственно. Уровень содержания ФНО- α в экспериментальной группе на 13 и 14, на 15, 16 и 17 сутки достоверно не отличался (табл. 1).

Уровень содержания VEGF в группе интактных животных был также достоверно более высоким, чем в группе экспериментальных животных. Максимальный уровень его наблюдался на 15 сутки, к 18 суткам снижался в 7,5 раза (табл. 2).

Площадь ретиальной неоваскуляризации в группе экспериментальных животных на 18 сутки составляла $2,91 \pm 0,21$ %. Между уровнем экспрессии ФНО- α , VEGF и площадью неоваскуляризации выявлено наличие положительной корреляционной зависимости: ФНО- α – VEGF ($r = 0,72$; $p < 0,05$), VEGF, ФНО- α и площадь васкуляризации ($r = 0,86$; $0,64$; $p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в группе животных с кислород-индуцированной ретинопатией достоверно выше, чем в группе интактных животных уровень содержания ФНО- α и VEGF в ткани сетчатки; максимальный уровень их содержания наблюдается на 13 и 15 сутки, соответственно; площадь ретиальной неоваскуляризации находится в прямой корреляционной зависимости от уровня VEGF ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и ФНО- α ($r = 0,72$; $p < 0,05$), уровень VEGF тем выше, чем выше ФНО- α ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Таблица 1

Уровень содержания ФНО- α у интактных и экспериментальных животных

Сутки наблюдения	Уровень содержания ФНО- α (пг/мг)	
	Интактные животные (контроль)	Экспериментальные животные
13	55,14 \pm 10,28	546,15 \pm 122,34*
14	54,34 \pm 7,11	496,43 \pm 112,21*
15	54,53 \pm 8,08	207,19 \pm 18,32*†
16	53,34 \pm 8,23	212,15 \pm 15,36*
17	53,32 \pm 7,45	199,17 \pm 17,34*
18	53,02 \pm 9,91	121,31 \pm 10,12*†

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий с контролем; † $p < 0,05$ – достоверность различий последующей и предыдущей групп по сроку жизни.

Таблица 2

Уровень содержания VEGF у интактных и экспериментальных животных

Сутки наблюдения	Уровень содержания VEGF (пг/мг)	
	Интактные животные (контроль)	Экспериментальные животные
13	8,94 \pm 0,84	30,12 \pm 2,34*
14	9,54 \pm 0,43	33,58 \pm 1,56*
15	10,05 \pm 1,08	37,15 \pm 1,64*†
16	9,41 \pm 1,08	26,42 \pm 1,56*†
17	9,23 \pm 1,08	18,17 \pm 1,15*†
18	2,53 \pm 0,09†	8,07 \pm 1,10*†

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий с контролем; † $p < 0,05$ – достоверность различий последующей и предыдущей групп по сроку жизни.

Таблица 3

Уровень содержания ФНО- α у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при интравитреальном введении Инфликсимаба

Группа	Сутки наблюдения	Сутки и/в введения Инфликсимаба	
		12	14
Инфликсимаб, пг/мг	15	89,21 \pm 6,23*†	130,30 \pm 8,13*
	18	58,12 \pm 3,21*†	86,23 \pm 4,23*
Экспериментальные животные	15	207,19 \pm 18,32	
	18	121,31 \pm 10,12	

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий с ЭЖ; † $p < 0,05$ – достоверность различий между группами по сроку введения Инфликсимаба.

Второй экспериментальный фрагмент работы. Уровень содержания ФНО- α на 15 сутки при введении Инфликсимаба на 12 и 14 сутки был достоверно ниже, чем в группе экспериментальных животных – в 2,3 и 1,6 раза соответственно, и выше, чем в интактной группе в 1,6 и 2,4 раза соответственно. Уровень содержания ФНО- α на 18 сутки при введении Инфликсимаба на 12 сутки был в 2 раза ниже, чем в группе экспериментальных животных и достоверно не отличался от уровня его содержания в интактной группе. При введении Инфликсимаба на 14 сутки уровень содержания ФНО- α был достоверно выше, чем при введении его на 12 сутки при исследовании на 15 и 18 сутки (табл. 3).

Уровень содержания VEGF на 15 сутки во всех группах был достоверно ниже, чем в группе экспери-

ментальных животных; при введении PEDF, Инфликсимаба и Ранибизумаба на 12 сутки ниже, чем на 14 ($p < 0,05$); в группах с комбинированным применением Инфликсимаба с PEDF и Инфликсимаба с Ранибизумабом ниже, чем при изолированном их введении на 12 сутки ($p < 0,05$) и в 2,6 и 2,8 раза ниже, чем в группе экспериментальных животных. На 18 сутки были выявлены аналогичные результаты – во всех группах, кроме группы с введением Инфликсимаба, уровень содержания VEGF был достоверно ниже, чем в экспериментальной группе; при введении PEDF, Инфликсимаба и Ранибизумаба на 12 сутки ниже, чем на 14 ($p < 0,05$); в группах с комбинированным применением Инфликсимаба с PEDF и Инфликсимаба с Ранибизумабом ниже, чем при изолированном их введении на 12

Таблица 4

Уровень содержания VEGF у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при интравитреальном введении Инфликсимаба, PEDF и Ранибизумаба

Препараты и PEDF, пг/мг	Сутки наблюдения	Сутки и/в введения препаратов и PEDF	
		12	14
PEDF	15	20,54 ± 0,75*†	25,32 ± 0,34*
	18	3,14 ± 0,04*†	3,91 ± 0,08*
Инфликсимаб	15	23,22 ± 1,34*†	28,50 ± 1,23*
	18	3,42 ± 0,06*†	4,53 ± 0,07
Ранибизумаб	15	19,12 ± 0,15*†	24,05 ± 0,13*
	18	2,93 ± 0,05*†	4,01 ± 0,02*
		12 и 14	
Инфликсимаб + PEDF	15	14,38 ± 1,23* [∇]	
	18	2,0 ± 0,03* [∇]	
Инфликсимаб + Ранибизумаб	15	13,03 ± 1,34* [∇]	
	18	1,8 ± 0,05* [∇]	
Группы сравнения			
Экспериментальные животные	15	37,15 ± 16,45	
	18	5,0 ± 0,04	
Интактные животные	15	10,05 ± 1,08	
	18	1,5 ± 0,05	

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий с ЭЖ; † $p < 0,05$ – достоверность различий между группами по сроку введения препаратов и PEDF; [∇] $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с комбинированным применением Инфликсимаба с PEDF и Инфликсимаба с Ранибизумабом с изолированным их введением на 12 сутки.

Таблица 5

Площадь ретиальной неоваскуляризации у животных с кислород-индуцированной ретинопатией при интравитреальном введении Инфликсимаба, PEDF, Ранибизумаба и комбинированном их применении (18 сутки)

Препараты и PEDF, пг/мг	Сутки и/в введения препаратов и PEDF	
	12	14
PEDF	0,91 ± 0,03*†	1,15 ± 0,03*
Инфликсимаб	1,22 ± 0,09*†	1,81 ± 0,07*
Ранибизумаб	0,72 ± 0,04*†	1,2 ± 0,02*
		12 и 14
Инфликсимаб + PEDF	0,26 ± 0,06* [∇]	
Инфликсимаб + Ранибизумаб	0,19 ± 0,02* [∇]	
Группа сравнения		
Экспериментальные животные	2,91 ± 0,21	

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий с ЭЖ; † $p < 0,05$ – достоверность различий между группами по сроку введения препаратов и PEDF; [∇] $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с комбинированным применением Инфликсимаба с PEDF и Инфликсимаба с Ранибизумабом с изолированным их введением на 12 сутки.

сутки ($p < 0,05$) и в 2,5 и 2,7 раза ниже, чем в группе экспериментальных животных (табл. 4).

Таким образом, комбинированное применение Инфликсимаба с PEDF или с Ранибизумабом позволяет значительно снизить уровень VEGF на 15 сутки – в высшей точке его содержания, обеспечить плавный характер его последующего снижения и низкий уровень его содержания на 18 сутки.

Площадь ретиальной неоваскуляризации в группах с комбинированным применением Инфликсимаба с PEDF и Инфликсимаба с Ранибизумабом была достоверно меньше, чем в группах с изолированным их введением на 14 и 12 сутки (табл. 5).

ВЫВОДЫ

1. В группе животных с моделью кислород-индуцированной ретинопатии достоверно выше, чем в группе интактных животных уровень содержания ФНО- α и VEGF в ткани сетчатки; максимальный уровень их содержания наблюдается на 13 и 15 сутки соответственно; площадь ретиальной неоваскуляризации находится в прямой корреляционной зависимости от уровня VEGF ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и ФНО- α ($r = 0,72$; $p < 0,05$), уровень VEGF тем выше, чем выше ФНО- α ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

2. Комбинированное применение Инфликсимаба с Ранибизумабом или PEDF за счет одновременного

снижения уровня содержания ФНО- α и VEGF и более значительного снижения VEGF в ткани сетчатки у животных с кислород-индуцированной ретинопатией позволяет предотвратить формирование неоваскуляризации более эффективно, чем изолированное их применение.

Возможно, ФНО- α – это еще один из проангиогенных факторов, который может являться терапевтической мишенью при неоваскулярной патологии сетчатки, применение терапии, направленной на его снижение в комбинации с анти-VEGF новым стратегическим направлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D. et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. 1995. V. 92 (23). P. 10457-10461.
2. Ferrara N., Henzel W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989. V. 161. P. 851-858.
3. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2001. V. 280. P. 1358-1366.
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rev. 2004. V. 25. P. 581-611.
5. Stone J., Ijin A., Alon T. et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia // J. Neurosci. 1995. V. 15. P. 4738-4747.
6. Cao W., Tombran-Tink J., Chen W. et al. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal neurons against hydrogen peroxide-induced cell death // J. Neurosci. Res. 1999. V. 57. P. 789-800.
7. Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration // Exp. Eye Res. 2006. V. 82 (1). P. 99-110.
8. Ohno-Matsui K., Morita I., Tombran-Tink J. et al. Novel mechanism for age-related macular degeneration: An equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF // J. Cell Physiol. 2001. V. 189 (3). P. 323-333.

9. Haurigot V., Villacampa P., Ribera A., Bosch A., Ramos D., Ruberte J., Bosch F. Long-term retinal PEDF overexpression prevents neovascularization in a murine adult model of retinopathy // PLoS One. 2012. V. 7 (7). P. 1.
10. Тахчиди Х.П., Гаврилова Н.А., Ланевская Н.И., Тищенко О.Е., Борзенко С.А., Шацких А.В., Сабурова И.Н., Сергеев С.А., Павлова Г.В., Рыбалкина Е.Ю., Ревишин А.В. Сравнительная характеристика влияния фактора пигментного эпителия (PEDF) и Авастина на органотипические культуры сетчатки // Офтальмохирургия. 2009. № 4. С. 45-49.
11. Fabrizio G., Matteo R., Matteo G. et al. Intravitreal Infliximab Clearance in a Rabbit Model: Different Sampling Methods and Assay Techniques // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50. № 11. P. 5328-5335.
12. Olson J., Jackson C., Naresh M. Intravitreal Infliximab and Choroidal Neovascularization in an Animal Model // Arch. Ophthalmol. 2007. V. 125 (9). P. 1221-1224.
13. Regatieri C.V., Dreyfuss J.L., Melo G.B. et al. Dual role of intravitreal infliximab in experimental choroidal neovascularization: effect on the expression of sulfated glycosaminoglycans // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50 (11). P. 5487-5494.
14. Theodossiadi P., Liarakos V., Sfrikakis P. et al. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration // Am. J. Ophthalmol. 2009. V. 147 (5). P. 825-830.

Поступила в редакцию 8 февраля 2015 г.

Gavrilova N.A., Shirokov V.E., Komova O.Y., Bantysh O.B., Saburina I.N., Revishin A.V., Pavlova G.V.

ANALYSIS OF RESULTS OF APPLICATION OF INFILIXIMAB, PEDF AND RANIBIZUMAB ON MODEL OF OXYGEN-INDUCED RETINOPATHY

The analysis of efficiency of application of Infliximab, PEDF and Ranibizumab at their intravitreal introduction on experimental model of oxygen-induced retinopathy among rats was made. Was established, that combined application of Infliximab with Ranibizumab or PEDF lets prevent forming of neovascularization more effectively than their isolated application.

Key words: Infliximab; Ranibizumab; PEDF; model of oxygen-induced retinopathy; angiogenesis inhibitors.

Гаврилова Наталья Александровна, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой глазных болезней, e-mail: n.gavrilova@mail.ru

Gavrilova Natalia Aleksandrovna, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Eye Diseases Department, e-mail: n.gavrilova@mail.ru

Широков Василий Евгеньевич, Серпуховская Центральная районная больница, г. Серпухов, Московская область, врач-офтальмолог, e-mail: shvasil@mail.ru

Shirokov Vasilii Evgenievich, Serpukhov Central Regional Hospital, Serpukhov, Moscow region, Ophthalmologist, e-mail: shvasil@mail.ru

Комова Ольга Юрьевна, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, ассистент кафедры глазных болезней, e-mail: ol-komo@ya.ru

Komova Olga Yurievna, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, Assistant of Eye Diseases Department, e-mail: ol-komo@ya.ru

Бантыш Ольга Борисовна, Институт биологии гена Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация, аспирант, e-mail: ol-komo@ya.ru

Bantysh Olga Borisovna, Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation, Postgraduate Student, e-mail: ol-komo@ya.ru

Сабурова Ирина Николаевна, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и патологии развития, e-mail: niopp@mail.ru

Saburina Irina Nikolaevna, Scientific-research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Head of Cell Biology and Pathology of Development Laboratory, e-mail: niopp@mail.ru

Ревещин Александр Владимирович, Институт биологии гена Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группы нейрогенетики и генетики развития; старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической офтальмологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института, e-mail: revishchin@mail.ru

Revishin Aleksander Vladimirovich, Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation, Candidate of Biology, Senior Scientific Worker of Neurogenetics Group and Genetics of Development; Senior Scientific Worker of Experimental and Clinical Ophthalmology Laboratory of Scientific-Research Medical-Dental Institute, e-mail: revishchin@mail.ru

Павлова Галина Валериевна, Институт биологии гена Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, руководитель группы нейрогенетики и генетики развития; старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической офтальмологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института, e-mail: l.korochkin@mail.ru

Pavlova Galina Valeryevna, Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Manager of Neurogenetics Group and Genetics of Development; Senior Scientific Worker of Experimental and Clinical Ophthalmology Laboratory of Scientific-Research Medical-Dental Institute Moscow, Russian Federation, e-mail: l.korochkin@mail.ru