

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63>

Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия

Н.В. Нероева, В.В. Нероев, П.А. Илюхин, А.Г. Кармокова[✉], О.А. Лосанова[✉], М.В. Рябина, А.М. Майбогин

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — разработать доступные и легко воспроизводимые модели атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и дегенерации сетчатки с помощью двух растворов (0,9 % раствора хлорида натрия и бевацизумаба) и оценить эти модели с помощью клинко-инструментальных и патоморфологических исследований. **Материал и методы.** Для создания двух моделей были использованы 60 кроликов — новозеландских альбиносов, которые были разделены на 2 группы по 30 особей (30 опытных глаз). В 1-й группе в субретинальное пространство под сетчатку на расстоянии 1–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва с формированием субретинального пузыря вводился 0,01 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, а во 2-й группе — 0,01 мл раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата. На 2, 7, 14, 24, 30-й день после вмешательства проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) и исследование аутофлюоресценции с помощью Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Гистологические исследования энуклеированных глаз животных выполняли через 14 и 30 дней после моделирования атрофии РПЭ. **Результаты.** Разработаны две легко воспроизводимые экспериментальные модели атрофии РПЭ, описаны характерные клинические и морфологические признаки поражения. По результатам гистологического исследования установлен более агрессивный характер воздействия 0,9 % раствором хлорида натрия, проявляющийся более выраженными дистрофическими изменениями внутренних структур глаза в сравнении с моделью, полученной при аналогичном субретинальном введении ингибитора ангиогенеза. **Заключение.** Полученные экспериментальные модели могут быть полезны в изучении различных видов атрофии РПЭ, в том числе возникающих на фоне применения ингибиторов ангиогенеза.

Ключевые слова: ретинальный пигментный эпителий; атрофия; 0,9 % раствор хлорида натрия; бевацизумаб; ингибиторы ангиогенеза

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Рябина М.В., Майбогин А.М. Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 58-63. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63>

Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium

Natalia V. Neroeva, Vladimir V. Neroev, Pavel A. Ilyukhin, Asiyat G. Karmokova[✉], Oksana A. Losanova[✉], Marina V. Ryabina, Artemy M. MayboginHelmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia karmokova.ag@gmail.com

Purpose: to develop easy-to make and reproducible models of retinal pigment epithelium atrophy (RPE) and retinal degeneration using two types of solution (0.9 % sodium chloride and bevacizumab) and to evaluate these models using clinical instrumental and pathomorphological studies. **Material and methods.** To create the two models, we used 60 New Zealand albino rabbits divided into 2 groups of 30 animals each (30 eyes). In group 1, 0.01 ml of 0.9 % sodium chloride solution was delivered into the subretinal space at a distance of 1–1.5 mm downwards from the optic disc forming a subretinal bladder, whilst group 2 received 0.01 ml of bevacizumab solution which contained 0.025 mg of the drug. Optical coherence tomography (OCT) and fundus autofluorescence imaging were performed in live rabbits' eyes before and after the procedure on the 2nd, 7th, 14th, 24th, and 30th day using Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Germany). The enucleated eyes were histologically evaluated 14 and 30 days after RPE atro-

phy modeling. **Results.** Two easily reproducible experimental models of RPE atrophy have been developed. Clinical and morphological indications of RPE atrophy are described. Histological analysis revealed a more aggressive action of 0.9% sodium chloride solution on the retina and the choroid as compared with the model obtained with a similarly delivered subretinal angiogenesis inhibitor. **Conclusion.** The obtained experimental models may be useful in investigating various types of RPE atrophy, including those arising from the use of angiogenesis inhibitors.

Keywords: retinal pigment epithelium atrophy; 0.9 % sodium chloride solution; bevacizumab; inhibitors of angiogenesis

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroeva N.V., Neroev V.V., Ilyukhin P.A., Karmokova A.G., Losanova O.A., Ryabina M.V., Maybogin A.M. Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 58–63 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63>

Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) представляет собой монослой пигментированных гексагональных клеток, соединенных плотными контактами. Расположены они между сосудистой оболочкой и нейросенсорной сетчаткой и являются частью внешнего барьера. Эти клетки выполняют множество функций, направленных на поддержание жизнедеятельности и функционирования наружных слоев сетчатки, в особенности фоторецепторов. К основным заболеваниям, вызывающим первичную атрофию РПЭ, относятся поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации (географическая атрофия) и врожденные дистрофии сетчатки [1]. Варианты терапии для данной категории заболеваний крайне ограничены и не всегда приводят к положительным результатам. В последние годы с целью изучения данной патологии были предложены экспериментальные модели. Однако многие из них отличаются относительной дороговизной, трудно воспроизводимы, недостаточно подкреплены функциональными и инструментальными данными, необходимыми для оценки адекватности моделирования атрофии РПЭ, что мотивирует на поиск новых моделей этой патологии [2–9].

В эру массового применения в мировой практике антиVEGF-терапии офтальмологи столкнулись с развитием вторичных атрофических изменений РПЭ. В многочисленных работах обсуждается влияние вторичной атрофии на функциональный прогноз лечения и ее связь с применением различных ингибиторов ангиогенеза. В связи с этим представляется актуальным применение ингибитора ангиогенеза в моделировании атрофии РПЭ [10].

В витреоретинальной хирургической практике широко используется 0,9 % раствор хлорида натрия, однако его влияние на сетчатку не подвергалось детальному анализу, а возможность использования в моделировании атрофии РПЭ не обсуждалась [11–14].

В экспериментальных исследованиях используются крупные и мелкие животные разных видов, в том числе обезьяны, кролики, свиньи, крысы и мыши [2–5]. В выборе объекта для моделирования мы руководствовались следующими требованиями: широкая доступность, низкая стоимость, сходство с глазом человека.

Одними из наиболее доступных экспериментальных животных для воспроизведения офтальмологических патологий являются кролики; их легко разводить, они просты в обращении, а физиология и морфология сетчатки этих животных хорошо изучены [15]. Сетчатка кроликов состоит из 10 четко дифференцированных слоев, не имеет морфологических аналогов центральной ямки, однако функционально у них выделяют наиболее светочувствительную зону сетчатки в виде полосы («зрительная полоска», или visual streak, т. е. горизонтально вытянутая агеа centralis). В зрительной

полоске около 3 мм вентрально от головки зрительного нерва плотность фоторецепторов — палочек и колбочек самая высокая [16]. Поскольку глазное яблоко кроликов по размеру, строению и биомеханическим свойствам близко к человеческому, на них удобно обрабатывать широкий диапазон манипуляций, в том числе и хирургических.

ЦЕЛЬ работы — разработать две различные доступные и легко воспроизводимые модели атрофии РПЭ с помощью 0,9 % раствора хлорида натрия и бевацизумаба и изучить особенности этих моделей с использованием клиническо-инструментальных и патоморфологических исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 кроликов (120 глаз) породы новозеландских альбиносов в возрасте 2,5–3,0 мес и весом 2,0–2,5 кг. Работа выполнена с соблюдением правил использования экспериментальных животных и в соответствии с международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и принципами гуманности, изложенными в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС).

Кролики были разделены на 2 группы по 30 кроликов (60 глаз), операцию проводили только на правом глазу, левый глаз служил контролем. В 1-й группе использовался 0,9 % раствор хлорида натрия в шприце объемом 0,01 мл, соединенном с удлинительной трубкой (управляемой ассистентом) и канюлей 41G DORK (управляемой хирургом), предварительно срезанной под углом 45°. Во 2-й группе использовался 0,01 мл раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата. Предоперационная подготовка животных включала внутримышечное введение 0,3 мл золетила 50 и 0,55 мл ксилазина 2 %, до операции также внутримышечно вводили 0,3 мл дексаметазона 0,4 % и 0,5 мл дицинона. Мидриаз достигался закапыванием тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5 %. Перед операцией местно закапывали моксифлоксацин 0,5 % и алкаин 0,5 %. Предварительно выделяли глазные мышцы. В проекции плоской части цилиарного тела выполняли склеротомии с установкой портов 23 Ga соответственно 2, 10 и 5 ч. На 5 ч устанавливали иригационную канюлю. Проводили частичную витрэктомия. Канюлю вводили через верхневисочный порт в субретинальное пространство на расстоянии 1–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва. После правильного позиционирования кончика, который визуализировался побледнением сетчатки, медленно субретинально вводили раствор до образования пузыря диаметром 1 рд, который хорошо визуализировался хирургом с помощью операционного микроскопа. После хирургического вмешательства всем кроликам субконъюнктивально вводили раствор гентамицина и дексаметазона в дозе 3 мг/кг и 0,2 мг/кг соответственно. В последующие

7 дней в конъюнктивальную полость 3 раза в день закапывали раствор дексаметазона 0,1 %.

Всем кроликам до и на 2, 7, 14, 24, 30-е сутки после операции проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) и исследование аутофлюоресценции на обоих глазах с помощью Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии после введения кролика в наркоз (согласно приказу МинВуза СССР № 724 от 13.11.1984).

Гистологические исследования энуклеированных глаз животных выполняли на 14-е (по 15 кроликов из каждой группы) и 30-е сутки (по 15 кроликов из каждой группы) после моделирования атрофии РПЭ. Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в нейтральном 10 % растворе формалина в течение суток, затем разрезали на 3 колодки таким образом, чтобы зона индуцированной атрофии оказывалась в центральной колодке. После стандартной гистологической проводки центральные колодки заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Обзорное микроскопическое исследование проводили на микроскопе Leica Axiostar 2 plus, снабженном цифровой фотокамерой при увеличении 200–400.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценивались на 2-й и 7-й день после оперативного вмешательства. Как в 1-й, так и во 2-й группе проявления изменений были схожими. На ОКТ-снимке как на 2-й, так и на 7-й день визуализировалась отслойка нейросенсорной сетчатки, дезорганизация и утолщение ее наружных слоев. Анализ аутофлюоресценции выявил неравномерную гиперфлюоресценцию (рис. 1). На 14-й день отмечалось неравномерное прилегание сетчатки с истончением нейроэпителия, повышение гиперрефлексивности в зоне предполагаемой атрофии. В этот период выявлялась зона гипофлюоресценции, соответствующая зоне атрофии, окруженной ободком крапчатой гиперфлюоресценции (рис. 2). На 24-й и 30-й день после оперативного вмешательства визуализировалась зона атрофии РПЭ, приводящая к повышенному проникновению лазерного луча в подлежащие ткани (рис. 3). В зоне атрофии определялось истончение нейроэпителия и хориоидеи, атрофия РПЭ, утрата хориокапилляров. При анализе аутофлюоресценции глазного дна определялась зона гипофлюоресценции с точечными участками гиперфлюоресценции вокруг (рис. 4).

Гистологическое исследование глаз на 15-й день после введения как раствора бевацизумаба, так и 0,9 % раствора хлорида натрия выявило слабо- и умеренно выраженные

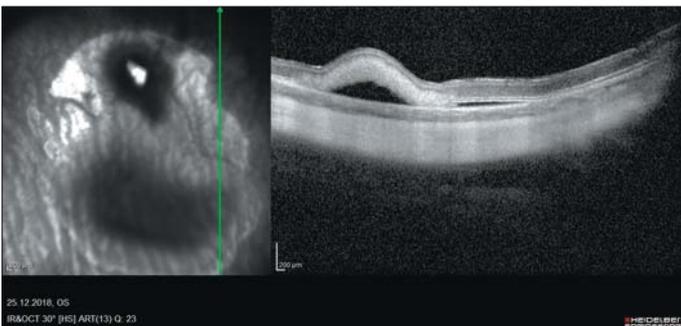


Рис. 1. Спектральная оптическая когерентная томография. 7-й день после хирургического вмешательства. Отслойка нейросенсорной сетчатки, дезорганизация и утолщение ее наружных слоев

Fig. 1. Spectral optical coherence tomography. 7 days after surgical intervention. Neurosensory retinal detachment, disorganization and thickening of its outer layers

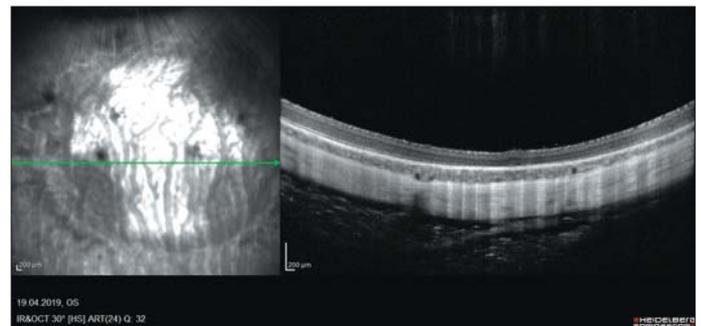


Рис. 2. Спектральная оптическая когерентная томография. 14-й день после хирургического вмешательства. Неравномерное прилегание сетчатки с истончением нейроэпителия, повышение гиперрефлексивности в зоне предполагаемой атрофии

Fig. 2. Spectral optical coherence tomography. 14 days after surgical intervention. Irregular fit of the retina, thinning of the neuroepithelium, the increase of hyperreflectivity in the expected atrophy area

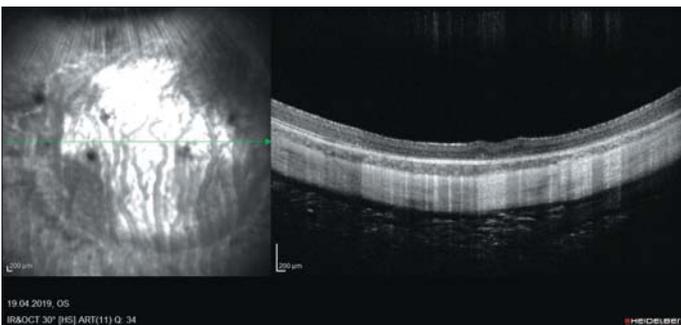


Рис. 3. Спектральная оптическая когерентная томография. 30-й день после оперативного вмешательства. Визуализация зоны атрофии РПЭ, истончение нейроэпителия и хориоидеи, утрата хориокапилляров

Fig. 3. Spectral optical coherence tomography. 30 days after surgical intervention. Visualization of the RPE atrophy area, thinning of the neuroepithelium and choroid, loss of choriocapillaries



Рис. 4. Анализ аутофлюоресценции глазного дна. 30-й день после хирургического вмешательства. Зона гипофлюоресценции с точечными участками гиперфлюоресценции вокруг

Fig. 4. Fundus autofluorescence imaging. 30 days after surgical intervention. The hyperautofluorescence area is surrounded with punctate hypoautofluorescence regions

альтеративно-дистрофические изменения и гибель отдельных клеток пигментного эпителия, в результате чего структура слоя РПЭ приобретала неравномерный характер. В отдельных случаях отмечались мелкие очаги отслойки сетчатки и десквамации подлежащего дистрофированного пигментного эпителия. Наблюдаемые изменения во всех случаях сопровождались проявлениями различной степени выраженности гидропической дистрофии фоторецепторного слоя сетчатки (рис. 5). После введения 0,9 % раствора хлорида натрия, в отличие от второй модели, обращало на себя внимание развитие выраженного отека хориоидеи и перихориоидального пространства в зоне оперативного вмешательства и на небольшом удалении по ее периферии.

Наиболее выраженные морфологические изменения наблюдались на 30-й день после оперативного вмешательства. Микроскопическое исследование глаз, энуклеированных в указанный срок, выявило тотальную атрофию и исчезновение пигментных клеток на всем протяжении зоны экспериментального воздействия (1,5 rd). Изменения РПЭ сопровождались дегенеративными изменениями сетчатки по типу выраженного отека фоторецепторного слоя, при котором он приобретал характерный спонгиозморфный вид, очагами клеточного разрежения в наружном и внутреннем ядерных слоях и фокальным выпадением клеток ганглиозного слоя (рис. 6). Следует отметить, что наблюдаемые изменения имели более выраженный характер после введения 0,9 % раствора хлорида натрия, в ряде случаев отмечались очаги отслойки сетчатки, а в наиболее тяжелых случаях — и сосудистой оболочки (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании для получения повреждения РПЭ мы использовали 0,9 % раствор хлорида натрия и раствор бевацизумаба и доказали, что указанные растворы вызывают значительную и устойчивую атрофию РПЭ и сетчатки кролика, что подтверждается инструментальными и гистологическими данными.

При динамическом наблюдении за животными обеих групп по данным ОКТ и исследования аутофлуоресценции в разные сроки наблюдения не было обнаружено существенных различий. В обеих группах в зоне оперативного вмешательства определялось истончение нейроэпителия и хориоидеи, атрофия РПЭ, утрата хориокапилляров. На аутофлуоресценции глазного дна определялась зона гипофлуоресценции с точечными участками гиперфлуоресценции вокруг. Стойкая дегенерация РПЭ визуализировалась с 30-го дня после хирургического вмешательства.

При морфологическом исследовании в обеих группах экспериментальных глаз наблюдались атрофия РПЭ, а также признаки дистрофических изменений сетчатки. При этом более выраженный негативный эффект на РПЭ, сетчатку и хориоидею выявлялся в группе глаз, подвергшихся введению 0,9 % раствора хлорида натрия, что должно учитываться при дальнейшем применении соответствующей модели [17, 18].

На сегодняшний день в офтальмологии разработан ряд аналогичных моделей атрофии РПЭ, которые, однако, имеют ряд недостатков. В 2019 г. Н.Л. Шеремет и соавт. был предложен способ моделирования повреждения РПЭ путем субретинального введения сбалансированного солевого раствора с предварительной витрэктомией с целью уменьшения риска послеоперационных осложнений. Для предупреждения обратного рефлюкса введенного раствора в стекловидное тело и отслойки сетчатки проводили лазеркоагуляцию сетчатки вокруг места вкола и тампонаду витреальной полости перфторорганическими соединениями с последующим их удалением. Данный способ достаточно травматичен и трудно воспроизводим [6]. В 2018 г. I. Bhutto и соавт. предложили механизм острой травмы для моделирования географической атрофии на крысах. Крысам субретинально вводили йодат натрия (5 мкг/мкл) с использованием пикоинжектора. Гистологическая оценка энуклеированных экспериментальных глаз подтвердила утрату фоторецепторных клеток, атрофию РПЭ, образование глиальной мембраны и дегенерацию хориокапиллярного слоя. Однако авторы сами обращают

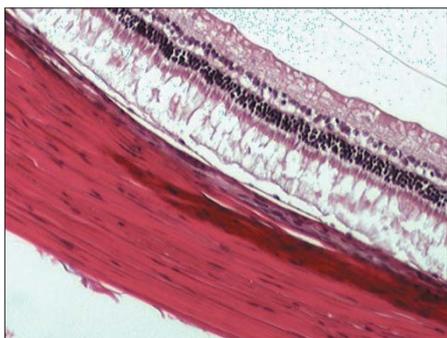


Рис. 5. Модель атрофии РПЭ введением раствора бевацизумаба, 15-й день. Атрофические изменения и частичное исчезновение клеток слоя РПЭ. Очаговая десквамация слоя РПЭ. Спонгиоз фоторецепторного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 5. RPE atrophy model by administration of bevacizumab solution, day 15. Atrophic changes and partial disappearance of cells of the RPE layer. Focal desquamation of the RPE layer. Spongiosis of the photoreceptor layer. Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 200$



Рис. 6. Модель атрофии РПЭ введением раствора бевацизумаба, 30-й день. Тотальная атрофия слоя РПЭ. Спонгиозморфная трансформация фоторецепторного слоя, выпадение, очаги разрежения клеток наружного и внутреннего ядерного слоев, выпадение клеток ганглиозного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 6. RPE atrophy model by administration of bevacizumab solution, day 30. Total atrophy of the RPE layer. Spongiosomorph transformation of the photoreceptor layer, prolapse, rarefaction areas of cells of the outer and inner nuclear layers, cellular disappearance in ganglion cell layer. Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 200$



Рис. 7. Модель атрофии РПЭ введением 0,9 % раствора хлорида натрия, 30-й день. Атрофия слоя РПЭ. Спонгиозморфная трансформация фоторецепторного слоя. Выраженный отек хориоидеи и перихориоидального пространства с формированием очага отслойки хориоидеи. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 7. RPE atrophy model by administration of 0.9% sodium chloride solution, day 30. Atrophy of the RPE layer. Spongiosomorph transformation of the photoreceptor layer. Severe edema of the choroid and perichoroid space with the detachment of the choroid. Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 100$

внимание на острый характер повреждения, не сравнимый с механизмом гибели клеток при географической атрофии у человека [7].

В 2017 г. S. Petrus-Reurer и соавт. в эксперименте на кроликах получили модель географической атрофии сетчатки, используя йодат натрия в объеме 0,05 мл. Отмечено, что формирование субретинального пузыря в месте введения приводит к необратимым изменениям в виде дегенерации фоторецепторного слоя сетчатки. Важно подчеркнуть, что введение йодата натрия сопровождается более агрессивным характером повреждения в сравнении с 0,9 % раствором хлорида натрия и раствором бевацизумаба и приводит к развитию тяжелой географической атрофии и сопутствующей хориоидальной атрофии [8]. В 2016 г. J. Monés и соавт. также использовали йодат натрия для моделирования атрофии РПЭ и наружных слоев сетчатки на йоркширских свиньях. Для атрофических изменений было достаточно 0,1 мл йодата натрия. Однако использование этих животных достаточно трудоемко и экономически невыгодно, что делает эту модель неудобной в рутинной практике дальнейшего применения экспериментальных моделей [9].

В то же время предложенные нами модели легко воспроизводимы в экспериментальной практике, отличаются доступностью и экономически выгодны, что будет способствовать их применению в дальнейших доклинических исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны две легко воспроизводимые экспериментальные модели атрофии РПЭ: модель субретинального введения 0,9 % раствора хлорида натрия и модель субретинального введения раствора бевацизумаба.

2. Клинико-инструментальные и морфологические исследования подтвердили наличие локального повреждения РПЭ и дистрофических изменений в сетчатке и хориоиде в обеих моделях.

3. В результате гистологического исследования установлен более агрессивный характер повреждения 0,9 % раствором хлорида натрия в виде более выраженных дистрофических изменений внутренних структур глаза в сравнении с моделью, полученной при аналогичном субретинальном введении ингибитора ангиогенеза.

4. Полученные экспериментальные модели могут быть полезны в изучении различных видов атрофии РПЭ, в том числе возникающих на фоне применения ингибиторов ангиогенеза.

Литература/References

1. M'Barek B. K., Habeler W., Monville C. Stem cell-based RPE therapy for retinal diseases: engineering 3D tissues amenable for regenerative medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1074: 625–62. doi:10.1007/978-3-319-75402-4_76
2. Газизова И.Р., Алексеев В.Н., Никитин Д.Н. Экспериментальное воспроизведение глаукомного процесса. *Офтальмологические ведомости.* 2013; 6 (3): 43–50. [Gazizova I.R., Alekseev V.N., Nikitin D.N. Experimental

reproduction of the glaucomatous process. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2013; 6 (3): 43–50 (in Russian)].

3. Petters R.M., Alexander C.A., Wells K.D., et al. Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. *Nat. Biotechnol.* 1997; 15 (10): 965–70. doi: 10.1038/nbt1097-965
4. Chader G.J. Animal models in research on retinal degenerations: past progress and future hope. *Vision Res.* 2002; 42 (4): 393–9. doi: 10.1016/s0042-6989(01)00212-7
5. Kijas J.W., Cideciyan A.V., Aleman T.S., et al. Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (9): 6328–33. doi:10.1073/pnas.082714499
6. Шеремет Н.Л., Микаелян А.А., Андреев А.Ю. и др. Повреждение пигментного эпителия сетчатки в эксперименте. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019; 3: 215–7. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-215-217> [Sheremet N.L., Mikaelyan A.A., Andreev A.Yu., et al. Experimental damage of retinal pigment epithelium. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2019; 3: 215–7 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-215-217>]
7. Bhutto I.A., Ogura S., Baldeosingh R., et al. An acute injury model for the phenotypic characteristics of geographic atrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59 (4): AMD143–AMD151. doi:10.1167/iovs.18-24245
8. Petrus-Reurer S., Bartuma H., Aronsson M., et al. Integration of subretinal suspension transplants of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in a large-eyed model of geographic atrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (2): 1314–22. doi:10.1167/iovs.16-20738
9. Mones J., Leiva M., Pena T., et al. A swine model of selective geographic atrophy of outer retinal layers mimicking atrophic AMD: a phase I escalating dose of subretinal sodium iodate. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57 (10): 3974–83. doi:10.1167/iovs.16-19355
10. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012; 119 (7): 1388–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.053>
11. Edelhauser H.F., Van Horn D.L., Hyndiuk R.A., et al. Intraocular irrigating solutions: their effect on the corneal endothelium. *Arch. Ophthalmol.* 1975; 93 (8): 648–57. doi:10.1001/archophth.1975.01010020614011
12. Merrill D.L., Fleming T.C., Girard L.J. The effects of physiologic balanced salt solutions and normal saline on intraocular and extraocular tissues. *Am. Journ. of Ophthalmol.* 1960; 49 (5): 895–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(60\)91806-7](https://doi.org/10.1016/0002-9394(60)91806-7)
13. Breebaart A. C., Nuyts R. M., Pels E., et al. Toxic endothelial cell destruction of the cornea after routine extracapsular cataract surgery. *Arch. of Ophthalmol.* 1990; 108 (8): 1121–5. doi:10.1001/archophth.1990.01070100077038
14. Анисимова С.Ю., Загребельная Л.В. Интраокулярные иригационные растворы: сравнительное исследование БСС и БСС Плюс. *Офтальмохирургия.* 2010; 1 (1): 45–9. [Anisimova S.Yu., Zagrebelnaya L.V. Intraocular irrigation solutions: a comparative study of BSS and BSS Plus. 2010; 1 (1): 45–9 (in Russian)].
15. Muraoka Y., Ikeda H.O., Nakano N., et al. Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using spectral-domain optical coherence tomography. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e36135. doi:10.1371/journal.pone.0036135
16. Famiglietti E.V., Sharpe S.J. Regional topography of rod and immunocytochemically characterized “blue” and “green” cone photoreceptors in rabbit retina. *Vis. Neurosci.* 1995; 12 (6): 1151–75. doi:10.1017/s095252380006799
17. Нероева Н.В., Нероев В.В., Катаргина Л.А. и др. Способ моделирования атрофии ретинального пигментного эпителия. Патент РФ № 2709247; 2019. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Katargina L.A., et al. The method of modeling of atrophy of retinal pigment epithelium. Patent RF № 2709247; 2019 (in Russian)].
18. Нероева Н.В., Нероев В.В., Зуева М.В. и др. Способ моделирования атрофии ретинального пигментного эпителия. Патент РФ № 2727000; 2020. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Zueva M.V., et al. The method of modeling of atrophy of retinal pigment epithelium. Patent RF № 2727000; 2020 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — куратор проекта, написание статьи; В.В. Нероев — руководитель проекта, дизайн исследования, научное редактирование; П.А. Илюхин — проведение хирургических вмешательств; А.Г. Кармокова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях и хирургических манипуляциях; О.А. Лосанова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях и хирургических манипуляциях; М.В. Рябина — проведение оптической когерентной томографии, анализ и обработка полученных результатов, написание статьи; А.М. Майбогин — проведение гистологического исследования, анализ и обработка результатов. **Authors' contribution:** N.V. Neroeva — project curator, writing the article; V.V. Neroev — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, final editing; P.A. Ilyukhin — performing of surgical procedures; A.G. Karmokova — analysis of results, performing of all studies and surgical manipulations; O.A. Losanova — analysis of results, performing of all studies and surgical manipulations; M.V. Ryabina — performing of optical coherent tomography examinations, writing the paper; A.M. Maybogin — performing of histological studies, analysis of the results.

Поступила: 08.06.2020

Переработана: 18.06.2020

Принята к печати: 11.08.2020

Originally received: 08.06.2020

Final revision: 18.06.2020

Accepted: 11.08.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, директор

Павел Андреевич Илюхин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Асият Гисовна Кармокова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Оксана Арсеновна Лосанова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Артемий Михайлович Майбогин — научный сотрудник отдела патологической анатомии и гистологии

Для контактов: Асият Гисовна Кармокова,
karmokova.ag@gmail.com;
Оксана Арсеновна Лосанова,
oksana_losanova@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. Med. Sci., professor, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director

Pavel A. Plyukhin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve

Asiyat G. Karmokova — PhD student, department of pathology of the retina and optic nerve

Oksana A. Losanova — PhD student, department of pathology of the retina and optic nerve

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve

Artemy M. Maybogin — researcher, department of pathologic anatomy and histology

Contact information: Asiyat G. Karmokova,
karmokova.ag@gmail.com;
Oksana A. Losanova,
oksana_losanova@mail.ru