

(40)

# Wzrost liczby krążących komórek śródbłonka jako wykładnik przewlekłej dysfunkcji naczyniowej w AMD

*Elevated level of circulating endothelial cells as an exponent of chronic vascular dysfunction in the course of AMD*

Anna Machalińska<sup>1,2</sup>, Krzysztof Safranow<sup>3</sup>, Zofia Sylwestrzak<sup>2</sup>, Krzysztof Szmatloch<sup>2</sup>, Leszek Kuprjanowicz<sup>2</sup>, Danuta Karczewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

<sup>2</sup> Z Kliniki Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

<sup>3</sup> Z Zakładu Biochemii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Chlubek

## Streszczenie:

Cel: w ostatnich latach coraz częściej wskazuje się na rolę uszkodzenia śródbłonka naczyniowego w patogenezie AMD. Dojrzałe komórki śródbłonkowe obecne we krwi stanowią populację komórek złuszczonej i oddzielonych od warstwy śródbłonka w następstwie uszkodzenia ściany naczynia. Cele pracy to ustalenie potencjalnej roli zaburzeń funkcji śródbłonka oraz ocena stężenia krążących komórek śródbłonka naczyń we krwi obwodowej pacjentów z AMD.

**Materiał i metody:** badaniem objęto 31 pacjentów z suchą postacią AMD oraz 46 chorych z wysiękową postacią AMD. Grupę kontrolną stanowiło 46 zdrowych ochotników w tym samym przedziale wiekowym bez zmian na dnie oka. Odsetek krążących komórek CEC we krwi obwodowej oznaczano cytometrem przepływowym.

**Wyniki:** analiza wieloczynnikowa, uwzględniająca jako zmienne niezależne wiek, płeć, obecność choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości) oraz przynależność do grup AMD lub kontrolnej wykazała, że zarówno wysiękowa postać AMD ( $\beta = +0,45$ ,  $p = 0,0003$ ), jak i sucha postać schorzenia ( $\beta = +0,28$ ,  $p = 0,027$ ) stanowią niezależny czynnik związany z wyższym odsetkiem krążących komórek CEC.

**Wnioski:** przedstawione wyniki badań jednoznacznie wskazują na istotną rolę dysfunkcji komórek śródbłonka w patogenezie AMD. Wzrost stężenia CEC we krwi obwodowej pacjentów z AMD przemawia za istnieniem poważnych zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu choroby. Można wyrazić nadzieję, że przedstawione wyniki przyczynią się do pełnego poznania patogenety AMD oraz wyznaczenia nowych strategii prewencji i leczenia.

## Słowa kluczowe:

zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, komórki śródbłonka, naczynia krwionośne.

## Summary:

**Purpose:** In recent years, emerging data support the concept of endothelial dysfunction in the course of age-related macular degeneration (AMD). Circulating endothelial cells (CECs) are desquamated mature cells that have detached from the intimal monolayer in response to endothelial injury. In this study we sought to explore the potential role of endothelial dysfunction in pathogenesis of AMD by measuring the concentration of CECs in peripheral blood of AMD patients.

**Material and methods:** Peripheral blood samples from 31 patients with diagnosed dry AMD and 46 patients with neovascular AMD were collected. Forty six, age- and sex-matched volunteers without AMD were enrolled as a control group. CECs were counted and analyzed by flow cytometry.

**Results:** Multivariate analyses of patients and controls adjusted for age, gender, presence of ischemic heart disease, hypertension and smoking (current or past) revealed that both wet ( $\beta = +0.45$ ,  $p = 0.0003$ ) and dry ( $\beta = +0.28$ ,  $p = 0.027$ ) forms of AMD are independent factors associated with higher number of CECs.

**Conclusions:** Our results suggest that there is an endothelial alteration accompanying AMD. Increased numbers of CECs AMD patients reflect a severe vascular disturbance and may contribute to the disease process. These findings can help expand our knowledge of the pathogenic mechanisms of AMD and may be relevant to the potential treatment of this disease.

## Key words:

Age-related macular degeneration, endothelial cells, blood vessels.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego pogorszenia widzenia centralnego u osób po 50. roku życia (1). Według danych Światowej Orga-

nizacji Zdrowia ponad 14 milionów osób na świecie dotkniętych jest ślepotą lub ciężkim uszkodzeniem widzenia z powodu AMD. Dane epidemiologiczne z obszaru Europy określają częstość występowania zaawansowanej postaci choroby w populacji osób

powyżej 65. roku życia na 3,32% (2). Do najważniejszych czynników ryzyka AMD zalicza się wiek, palenie papierosów oraz predyspozycje genetyczne. Spośród innych, o mniej udokumentowanym znaczeniu, wymienia się płęć żeńską, rasę kaukaską, otulość, nadciśnienie, chorobę niedokrwinną serca oraz czynniki dietetyczne (3).

W licznych opublikowanych dotychczas doniesieniach wskazuje się, że niedokrwienie nabłonka barwnikowego i siatkówki neurosensorycznej stanowi istotny element w patogenezie AMD (4). Niedostateczna podaż substancji odżywczych oraz akumulacja produktów przemiany materii mogą skutkować powstaniem wielu nieprawidłowości prowadzących do rozwoju patologicznych zmian na dnie oka. Stwardniałe, zmienione miażdżycowo naczynia, które zaopatrują gałkę oczną, mogą stanowić istotny czynnik nasilający progresję zmian degeneracyjnych na obszarze plamki. W nieprawidłowych naczyniach łatwo może dochodzić do miejscowych uszkodzeń śródbłonka predysponujących do tworzenia się przyściennych zakrzepów. Może to skutkować lokalnym zamknięciem drobnych naczyń i prowadzić do powstania zaburzeń w ukrwieniu zewnętrznych warstw siatkówki. Całokształt opisanych zmian może przyczynić się do uszkodzenia komórek śródbłonka wyścielających naczynia oraz zaburzać ich funkcję. Przewlekła dysfunkcja śródbłonka przekłada się zatem na zaburzenie homeostazy wewnątrznaczyniowej i stanowi wykładnik ciężkiej choroby naczyniowej w wymiarze ogólnoustrojowym. Szczególną uwagę zwraca fakt, że u pacjentów z zaawansowaną postacią AMD stwierdza się z reguły objawy niedokrwienne w obrębie innych narządów (5). Co więcej, obustronne występowanie zmian degeneracyjnych w przebiegu AMD jednoznacznie wskazuje, że AMD nie jest chorobą lokalną, ograniczoną do jednego oka, lecz ma charakter ogólnoustrojowy. Dokładne zdefiniowanie roli dysfunkcji komórek śródbłonka w rozwoju AMD może przyczynić się do wyjaśnienia wielu elementów składających się na patogenezę choroby.

## Cel

Celem pracy jest ustalenie, jakie są potencjalna rola zaburzeń funkcji śródbłonka w patogenezie AMD oraz znaczenie krążących komórek śródbłonka naczyń (ang. circulating endothelial cells – CEC) w tym procesie. Dojrzałe komórki śródbłonkowe obecne we krwi stanowią populację komórek złuszczonej i oddzielonych od warstwy śródbłonka w następstwie uszkodzenia ściany naczynia. Stężenie komórek śródbłonka naczyń we krwi obwodowej może stanowić zatem wyznacznik zaburzeń funkcji endotelium i pośrednio świadczyć o skali uszkodzenia tkankowego.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 77 pacjentów z rozpoznaniem zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem diagnozowanych i leczonych w Poradni Laserowej Kliniki Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 60-80 lat. U każdego pacjenta przeprowadzono szczegółowe badanie okulistyczne obejmujące ocenę ostrości wzroku, pomiar ciśnienia śródgałkowego, ocenę przedniego odcinka gałki ocznej z uwzględnieniem przezierności rogówki i soczewki oraz ocenę dna oka za pomocą trójłustra Goldmanna po uprzednim rozszerzeniu źrenicy 1% tropikamidem. W grupie ba-

danej wyodrębniono 31 pacjentów z suchą postacią AMD oraz 46 chorych z wysiękową postacią choroby. Zarówno postać choroby, jak i stopień jej zaawansowania oceniano na podstawie angiografii fluoresceinowej. Dodatkowo w wybranych przypadkach wykonywano badanie optycznej koherentnej tomografii. Postać wysiękową rozpoznawano w przypadku stwierdzenia czynnej neowaskularyzacji naczyńiówkowej lub odwarstwienia nabłonka barwnikowego przynajmniej w jednym oku. Dla postaci wysiękowej kryterium zaawansowania choroby stanowiła rozległość zmian oceniana w angiografii fluoresceinowej. Zaawansowaną postać choroby rozpoznawano w przypadku, gdy wielkość zmian obejmująca przylegające krwotoki, obrzęk oraz zmiany bliznowate w jednym z oczu przekraczała 3 średnice tarczy nerwu wzrokowego. W przypadku postaci suchej AMD za zmiany początkowe uznano pojedyncze, drobne druzy oraz ograniczone, niepoddotkowe zaniki RPE i siatkówki, a także towarzyszące przegrupowania barwnika w plamce. Zaawansowaną postać choroby rozpoznawano po obecności zlewnych druz lub rozległego zaniku geograficznego obejmującego dołek.

W każdym przypadku zbierano dokładny wywiad dotyczący palenia papierosów, a także występowania chorób takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca czy naczyń mózgowych. W wybranych przypadkach wykonywano badanie ultrasonograficzne (USG Doppler) tętnic szyjnych. Z badania wyłączono pacjentów z przebytymi lub istniejącymi innymi chorobami siatkówki, nerwu wzrokowego, z jaskrą, a także operowanych z powodu zaćmy lub po innych zabiegach chirurgicznych w obrębie gałki ocznej przeprowadzonych w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie. Za kryteria wykluczające z badania uznano ponadto chorobę nowotworową, a także przewlekłe choroby zapalne i ogólnoustrojowe takie jak cukrzyca, schorzenia wątroby czy nerek. Grupę kontrolną stanowiło 46 zdrowych ochotników w tym samym przedziale wiekowym bez zmian na dnie oka. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej.

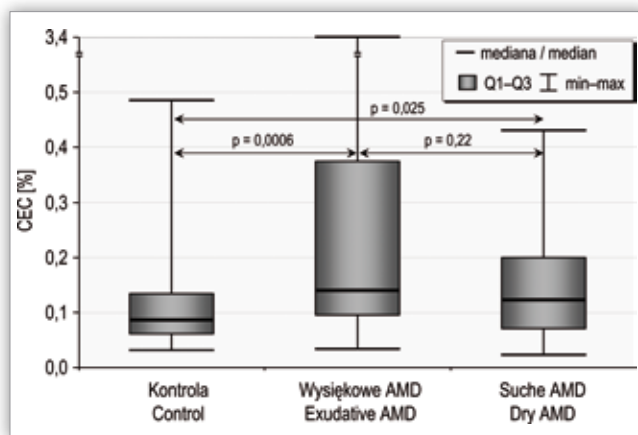
Krew żylną (~7,5 ml) pobierano do probówek zawierających antykoagulant (EDTA). W przypadku pacjentów z grupy badanej krew pobierano w momencie ustalenia rozpoznania. Krew wirowano (2000 rpm, 4°C, 10 min), po czym komórki jądrzaste krwi obwodowej izolowano ze świeżo pobranych próbek krwi, usuwając erytrocyty w obecności buforu hipotonicznego BD Pharm Lyse Ammonium Chloride Lysing Reagent (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Odsetek krążących komórek CEC oznaczano cytometrem przepływowym LSR II (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). W celu ilościowej analizy powyższej populacji komórkowej we krwi fenotyp komórek EPC określono jako CD133-CD144<sup>+</sup>.

Podczas analizy statystycznej do oceny różnic w wielkości mierzonych parametrów między trzema badanymi grupami zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallis dla porównania trzech grup i następnie test U Manna-Whitneya. Z uwagi na odbiegające od normalnego rozkładu badanych parametrów przedstawiono ich mediany, kwartyle oraz wartości minimalne i maksymalne. Różnice w wartościach zmiennych nominalnych między grupami analizowano testem  $\chi^2$  oraz dokładnym dwustronnym testem Fishera. Siłę korelacji między zmiennymi oceniano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana (Rs). Analizy wieloczynnikowe wykonano metodą wielokrotnej regresji linio-

wej. Zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego (test Shapiro-Wilka) poddano transformacji logarytmicznej. Jako próg istotności statystycznej przyjęto  $p \leq 0,05$ .

**Wyniki**

Charakterystykę kliniczną pacjentów w badanych grupach zestawiono w tabeli I. Grupy nie różniły się istotnie między sobą w zakresie rozkładu płci i wieku. W badanych populacjach nie odnotowano również znamiennych różnic w zakresie występowania nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca czy naczyń mózgowych. Zarówno w grupie chorych z wysiękową postacią AMD, jak i suchą postacią AMD zaobserwowano istotnie wyższą częstość palenia papierosów w przeszłości ( $p = 0,03$ ), chociaż różnica ta nie przekładała się na różnicę w częstości palenia aktualnie ( $p = 0,12$ ). W grupie pacjentów z wysiękową postacią schorzenia rozległość zmian chorobowych, które obserwuje się na dnie oka, jak i ich obustronność korelowały z wiekiem. Wiek pacjentów manifestujących zarówno obustronną CNV, jak i bardziej rozległe zmiany w przebiegu AMD był zatem wyższy niż u pacjentów ze zmianami jednostronnymi (mediana: 78 vs 71 lat,  $p = 0,01$ ) oraz mniej zaawansowanymi stadiami klinicznymi AMD (mediana: 76 vs 69 lat,  $p = 0,01$ ).



**Ryc. 1.** Odsetek krążących komórek śródbłonka we krwi obwodowej pacjentów z postaciami AMD – wysiękową i suchą – oraz pacjentów z grupy kontrolnej. Wartości wyrażono jako procent wszystkich komórek jądrzastych krwi obwodowej. Q1-Q3 – kwartyle górny i dolny.

**Fig. 1.** Percentages of circulating endothelial cells in peripheral blood of AMD patients classified in exudative and dry form and the control group. The values are expressed in percentage of the total peripheral blood nuclear cells. Q1-Q3 – upper and lower quartiles.

	AMD postać wysiękowa/ Exudative AMD	AMD postać sucha/ Dry AMD	Kontrola/ Control	p*
<b>Liczebność/ Number of subjects</b>	46	31	46	
<b>Płeć (mężczyźni/ kobiety/ Sex (male/ female))</b>	23/ 23	15/ 16	13/ 33	0,07
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	
<b>Wiek pacjenta (lata)/ Patient's age (years)</b>	71,98 ± 8,76	69,06 ± 8,5	72,7 ± 8,29	0,19
	%	%	%	
<b>Obustronna CNV/ Bilateral CNV</b>	30			
<b>Zmiany zaawansowane/ Advanced stages</b>	54	58		0,82
<b>Palenie tytoniu/ Smoking status:</b>				
– aktualnie/ current	11	19	4,5	0,13
– w przeszłości/ past	62	68	39	<b>0,03</b>
<b>Nadciśnienie tętnicze/ Hypertension</b>	51	61	64	0,41
<b>Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie/ History of ischemic heart disease</b>	16	35	33	0,11
<b>Udar mózgu w wywiadzie/ History of stroke</b>	2	6	4	0,7

\* test  $\chi^2$  dla zmiennych nominalnych i ANOVA Kruskala-Wallis dla zmiennych mierzalnych/ test  $\chi^2$  for qualitative variables and Kruskal-Wallis ANOVA for quantitative variables were used

**Tab. I.** Charakterystyka kliniczna pacjentów w poszczególnych grupach.  
**Tab. I.** Clinical characteristics of the study groups.

Na rycinie 1. przedstawiono różnice w odsetkach komórek CEC we krwi obwodowej w poszczególnych grupach. Zarówno w grupie pacjentów z wysiękową postacią AMD, jak i suchą postacią AMD stwierdzono istotnie wyższy odsetek analizowanych komórek niż w grupie kontrolnej (mediana: 0,13 vs 0,08%,  $p = 0,0006$  dla wysiękowej postaci schorzenia i mediana: 0,12 vs 0,08%,  $p = 0,02$  dla postaci suchej schorzenia). Analiza wieloczynnikowa, która uwzględnia jako zmienne niezależne wiek, płeć, obecność choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tę-

niczego, palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości) oraz przynależność do grup AMD lub kontrolnej, wykazała, że zarówno wysiękowa postać AMD ( $\beta = +0,45$ ,  $p = 0,0003$ ), jak i sucha postać schorzenia ( $\beta = +0,28$ ,  $p = 0,027$ ) stanowią niezależny czynnik związany z wyższym odsetkiem krążących komórek CEC.

Podczas analizy uwzględniającej współwystępowanie chorób naczyniowych w obu grupach chorych z AMD wykazano wyższy odsetek analizowanych komórek we krwi obwodo-

wej pacjentów obciążonych chorobą niedokrwioną serca, przy czym różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. W obu grupach chorych z AMD liczba komórek CEC była wyższa w podgrupie pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem, przy czym powyższa różnica osiągnęła znamienność statystyczną w grupie z suchą postacią AMD (mediana: 0,173 % vs 0,079%,  $p = 0,002$ ). Nie wykazano istotnych statystycznie zależności między liczbą badanych komórek a płcią, wiekiem czy paleniem papierosów – co zostało uwzględnione w wywiadzie. Liczba komórek CEC nie zależała także od stadium zaawansowania choroby, wielkości zmian na dnie oka czy obustronnej manifestacji choroby.

### Dyskusja

Śródbłonek naczyń krwionośnych pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy wewnątrznaczyniowej. Przyjmuje się, że komórki śródbłonka zajmując sumaryczną powierzchnię ponad 1000 m<sup>2</sup>, stanowią największy narząd w organizmie człowieka. W odpowiedzi na sygnały o charakterze chemicznym bądź fizycznym syntetyzują i wydzielają wiele cytokin i czynników wzrostu, które bezpośrednio modulują całokształt procesów kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania układu krwionośnego. Dowiedziono, że komórki śródbłonka naczyniowego regulują napięcie ściany naczyniowej, uczestniczą w procesie nowotworstwa naczyniowego, aktywują reakcje zapalne, a także biorą udział w procesach krzepnięcia krwi. Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego, spowodowana stresem oksydacyjnym bądź niedotlenieniem, przyczynia się do zachwiania równowagi wewnątrznaczyniowej i prowadzi do zaburzenia homeostazy w wymiarze ogólnoustrojowym (6).

W ostatnich latach coraz częściej wskazuje się, jaką rolę w patogenezie AMD odgrywa uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. Istnieją doniesienia dokumentujące podwyższone poziomy czynnika von Willebranda, składnika krwi uwalnianego w warunkach naruszenia ciągłości ściany naczynia, który jest niezbędny w procesie adhezji płytek do kolagenu w miejscu uszkodzenia, w osoczu pacjentów z AMD (7). Dysfunkcja śródbłonka może skutkować także wzmożoną syntezą innych czynników układu krzepnięcia. U pacjentów z AMD odnotowano podwyższone wartości fibrynogenu oraz inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) w osoczu, które mogą powodować podwyższoną gotowość zakrzepowo-zatorową u tych chorych (8,9). Nieliczne doniesienia opisują wzrost stężenia cząstek adhezyjnych ICAM-1 we krwi chorych z zaawansowaną postacią AMD (9). Może to sugerować zmiany zachodzące w procesach adhezji oraz diapedezy komórkowej.

Jednym z istotnych parametrów odzwierciedlających funkcję śródbłonka są krążące komórki endotelialne (CEC). Komórki CEC reprezentują złuszczone komórki śródbłonka naczyniowego, a ich podwyższony poziom we krwi sugeruje poważne zaburzenia wewnątrznaczyniowe (10). W warunkach zdrowia komórki śródbłonka wyścielają naczynia, tworząc jednolitą monowarstwę ściśle przylegającą do błony podstawnej. Wszelkie procesy patologiczne obejmujące ścianę naczynia mogą skutkować uszkodzeniem warstwy komórek śródbłonka, ich oddzieleniem i przemieszczeniem do krwi obwodowej. Proces ten mogą inicjować czynniki takie jak uraz mechaniczny związany z zaburzeniami hemodynamicznymi, stres oksydacyjny czy różnego

typu endo- i egzotoksyny. W uszkodzonych, pozbawionych wyściółki śródbłonka ścianach naczyń łatwo może dochodzić do powstania przyściennych zakrzepów, zaburzeń przepływu krwi czy nawet całkowitego jego zamknięcia. W obrazie klinicznym ww. zaburzenia manifestują się miejscowym niedokrwieniem i uszkodzeniem tkanki.

Podwyższony poziom komórek CEC we krwi towarzyszy wielu schorzeniom. Wyraźny wzrost stężenia omawianych komórek obserwowano zarówno w chorobach o podłożu naczyniowym takich jak udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwionna naczyń obwodowych i cukrzyca, jak i w schorzeniach zapalnych, m.in. chorobie Behçeta, toczeniu rumieniowatym układowym, chorobie Kawasaki. Zwiększone stężenie CEC we krwi obwodowej stanowi ponadto istotny wykładnik choroby nowotworowej. Wiele danych wskazuje na to, że liczba omawianych komórek może korelować ze stadium zaawansowania choroby, a także może odzwierciedlać w pewnym stopniu odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie (11).

W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy istotnie wyższe stężenie komórek CEC u pacjentów z wysiękową postacią AMD (12). Aby poszerzyć dotychczasową wiedzę, w niniejszej pracy dokonano oceny stężenia komórek CEC we krwi obwodowej pacjentów również z suchą postacią choroby. Wykazano, że podwyższone stężenie krążących komórek śródbłonka dotyczy zarówno chorych z suchą postacią schorzenia, jak i z wysiękową, co wskazuje na istotny udział dysfunkcji śródbłonka w patogenezie AMD. Uwagę zwraca wzrost odsetka krążących komórek CEC u pacjentów z towarzyszącymi powikłaniami o podłożu naczyniowym, a także u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Można zatem wnioskować, że schorzenia o charakterze przewlekłym, a szczególnie te o charakterze układowym bądź ogólnoustrojowym wykazują podobne podłoże patogenetyczne. Na uwagę zasługuje również fakt, że zaburzenia homeostazy komórek śródbłonka w przebiegu AMD nie były dotychczas opisywane w literaturze światowej. Przedstawione wyniki badań stanowią zatem istotne *novum* przyczyniające się do pogłębienia wiedzy w zakresie patofizjologii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Podsumowując, należy stwierdzić, że przedstawione wyniki badań jednoznacznie wskazują na istotną rolę dysfunkcji komórek śródbłonka w patogenezie AMD. Wzrost stężenia CEC we krwi obwodowej przemawia za istnieniem poważnych zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu choroby, które ściśle powiązane są z uszkodzeniem ścian naczyń krwionośnych i następczą miejscową odpowiedzią tkankową. Całokształt opisanych zjawisk wskazuje na pierwotne zaburzenia naczyniowe leżące u podstaw patogenezy AMD. Istnieją zatem podstawy, żeby rozwój AMD traktować jako lokalną manifestację układowej niedomogi pochodzenia naczyniowo-śródbłonkowego. Oceniając uzyskane wyniki badań, z praktycznego punktu widzenia już na tym etapie można stwierdzić, że podwyższone stężenie CEC u pacjentów z AMD może stanowić użyteczny wskaźnik dla oceny zaawansowania choroby. Można również wyrazić nadzieję, że przedstawione wyniki przyczynią się do pełnego poznania patogenezy AMD oraz wyznaczenia nowych strategii prewencji i leczenia.

Praca finansowana w ramach grantu N N402 172137.

### Piśmiennictwo:

1. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV: *Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: The Copenhagen City Eye Study*. Ophthalmology 2004, 111, 53-61.
2. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS: *Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts*. Ann Med 2006, 38, 450-471.
3. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K, Nolan JM, Beatty S: *Risk factors for age-related maculopathy*. J Ophthalmol 2009, 1-39.
4. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP: *Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies*. Surv Ophthalmol 2003, 48, 257-293.
5. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT: *Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis*. Am J Epidemiol 1995, 15, 404-409.
6. Haefliger IO, Flammer J, Bény JL, Lüscher TF: *Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation*. Prog Retin Eye Res 2001, 20, 209-225.
7. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY: *Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction*. Ophthalmology 2001, 108, 705-710.
8. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ: *Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study*. Arch Ophthalmol 1998, 116, 583-587.
9. Wu KH, Tan AG, Rochtchina E, Favaloro EJ, Williams A, Mitchell P, Wang JJ: *Circulating inflammatory markers and hemostatic factors in age-related maculopathy: a population-based case-control study*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007, 48, 1983-1988.
10. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A: *Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage*. Clin Chim Acta 2006, 373, 17-26.
11. Boos CJ, Lip GY, Blann AD: *Circulating endothelial cells in cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol 2006, 4, 1538-1547.
12. Machalinska A, Safranow K, Dziedzicko V, Mozolewska-Piotrowska K, Paczkowska E, Klos P, Pius E, Grymula K, Wiszniewska B, Karczewicz D, Machalinski B: *Different populations of circulating endothelial cells in patients with the exudative form of age-related macular degeneration: A novel insight into pathogenesis*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010, w druku.

Praca wpłynęła do Redakcji 26.01.2011 r. (1266)  
Zakwalifikowano do druku 14.07.2011 r.

#### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Anna Machalińska  
Klinika Okulistyki PUM  
ul. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin  
annam@sci.pam.szczecin.pl

## Wydawnictwo OFTAL poleca:



JUSTYNA IZDEBSKA, MARTA WRÓBLEWSKA,  
ZAKAŻENIA BAKTERYJNE NARZĄDU WZROKU

#### Główne rozdziały:

#### CZĘŚĆ I. LEKI PRZECIWBAKTERYJNE STOSOWANE W OKULISTYCE

1. Leki działające na ścianę komórkową
2. Leki działające na błonę komórkową
3. Leki zaburzające syntezę białek
4. Antybiotyki hamujące syntezę bakteryjnego DNA
5. Leki wpływające na metabolizm kwasu foliowego (sulfonamidy, trimetoprim, pirymetamina)

#### CZĘŚĆ II. Kliniczne aspekty bakteryjnych zakażeń oczu

1. Oporność bakterii na antybiotyki
  2. Diagnostyka laboratoryjna bakteryjnych zakażeń oczu i ich leczenie
- ANEKS

#### CZĘŚĆ III. DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA W OKULISTYCE

1. Klasyfikacja drobnoustrojów chorobotwórczych
2. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń bakteryjnych
3. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń grzybiczych
4. Badania mikrobiologiczne w chorobach oczu

Format 145x205 mm, oprawa miękka, szyta, papier – kreda, 164 stron, kolorowe ilustracje.

Książkę można nabyć w redakcji OKULISTYKI – 60 PLN,

a także w formie wysyłkowej po wpłaceniu 65 PLN (w tym koszty wysyłki) na konto wydawcy:

BPH PBK S.A. Oddział w Warszawie, Świętokrzyska 12

Nr: 39 1060 0076 0000 3200 0043 4563 Oftal Sp. z o. o. (z dopiskiem ZAKAŻENIA)