

Л.А. Катаргина, Н.А. Осипова

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ЖИВОТНЫХ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

В обзоре представлены основы моделирования ретинопатии недоношенных на животных и дано описание существующих моделей. Обсуждается значение создания и совершенствования моделей с использованием животных в плане изучения патогенеза ретинопатии недоношенных и поиска новых подходов к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; кислород; животные модели; экспериментальные исследования

L.A. Katargina, N.A. Osipova

THE BASIC STRATEGY OF DEVELOPMENT AN ANIMAL MODEL OF RETINOPATHY OF PREMATURITY

Federal state budgetary institution «Moscow Helmholtz Institute of Ophthalmology», Ministry of Health of the Russian Federation, 105062, Moscow, Russian Federation

This review presents the foundation of the development of an animal model of retinopathy of prematurity and a description of the existing animal models. The review also discusses the importance of animal models for the study of the pathogenesis of retinopathy of prematurity and the search for new approaches to the treatment of this disease.

Key words: retinopathy of prematurity; oxygen; animal models; experimental research

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое вазо-пролиферативное заболевание [1], в основе которого лежит незрелость структур глазного яблока, в частности незавершенная васкуляризация сетчатки. Несмотря на успехи современной неонатологии, касающиеся оптимизации схем выхаживания недоношенных детей, а также совершенствование скрининговых программ и технических приемов лазерного и хирургического лечения, РН остается одной из ведущих причин необратимого билатерального нарушения зрительных функций у детей в развитых странах [2—4].

Сосуды сетчатки плода достигают зубчатой линии к 36-й неделе гестации в носовом отделе сетчатки и к 40-й неделе — в височном. Преждевременное рождение ребенка приводит к нарушению нормального течения васкуло- и ангиогенеза сетчатки и появлению периферических аваскулярных областей [5, 6]. Причем, чем раньше срока рождается ребенок, тем выше риск поражения сетчатки и зрительных путей и развития РН [4].

Процесс патологического развития сосудов сетчатки при РН условно делят на две фазы: начальная фаза задержки физиологического развития ретинальной васкуляризации и следующая за ней фаза вазо-пролиферации на границе аваскулярной и васкуляризированной зон сетчатки [5, 7]. Такая этапность сосудистых изменений нашла свое отражение в моделировании РН на животных [5].

В случае выхода новообразованных сосудов за пределы сетчатки и развития дальнейшей преретинальной и интравитреальной неоваскуляризации и процессов

фиброзирования нередко формируются складки сетчатки или развивается ее отслойка, что приводит к грубым нарушениям зрительных функций вплоть до слепоты [6, 8, 9]. В 1940-х годах, когда РН была описана впервые, ее развитие связывали с бесконтрольным применением высоких концентраций кислорода на этапах выхаживания недоношенных детей [6, 10, 11].

Незрелые нейроваскулярные ткани зрительной системы недоношенных детей, включая сетчатку и головной мозг, чрезвычайно чувствительны к воздействию разных видов повреждающих факторов, среди которых важную роль играет кислород, что обусловлено рядом причин: во-первых, клетки сетчатки в норме обладают высокими темпами потребления кислорода и крайне чувствительны как к его недостатку, так и к избытку; во-вторых, ткань сетчатки содержит самый высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот, которые, как известно, являются «излюбленными» субстратами для повреждающих пероксидазных реакций; в-третьих, сетчатка в силу своего функционального назначения практически постоянно подвергается световому воздействию — активному инициатору формирования свободных кислородных радикалов [12, 13]. Повреждающее действие кислорода потенцируется также в силу того, что защитные свойства антиоксидантной системы недоношенных детей значительно снижены [13].

В настоящее время принято рассматривать РН как мультифакториальное заболевание [3], однако при создании экспериментальных животных моделей РН в

качестве ведущего патогенетического фактора ее развития выступает именно кислород [14]. Обоснование такой стратегии в отношении экспериментального моделирования было сформулировано G.A. Gole в его работе: «Клетки [сетчатки] нездоровых ослабленных [недоношенных] детей, страдающие от нарушенной перфузии, метаболического ацидоза и респираторной недостаточности, возможно, не в состоянии справиться с уровнем оксигенации артериальной крови, потенциально безвредным при других условиях. Поскольку экспериментальные животные в целом здоровы и не имеют значительных респираторных или метаболических нарушений, существует относительно немного факторов, воздействие на которые позволяет ухудшить лабораторные условия, где легко подвергается изменениям только один экспериментальный параметр — концентрация вдыхаемого кислорода» [цит. 9].

В ходе эксперимента у животных достигается развитие так называемой кислород-индуцированной ретинопатии, ключевым моментом патогенеза которой является эффект снижения ангиогенеза в условиях искусственно создаваемой гипероксии в период раннего неонатального развития сетчатки животных с последующей неоваскуляризацией сетчатки на границе аваскулярной и васкуляризированной зон вследствие развивающейся ишемии при нормализации концентрации вдыхаемого кислорода, что является отражением общепринятых патофизиологических основ развития РН [5].

Первая модель кислород-индуцированной ретинопатии была создана на котятках (N. Ashton и соавт., 1954), затем для моделирования использовали крысят (J.S. Penn и соавт., 1993), мышат (L.E. Smith и соавт., 1994), щенков породы бигль (D.S. McLeod и соавт., 1996) [5]. Все эти животные обладают важной особенностью, позволяющей в эксперименте сравнивать состояние их ретиальной ткани с сетчаткой недоношенных детей, — незавершенной на момент рождения ретиальной васкуляризацией [6, 15].

Полученный в ходе экспериментов с использованием животных моделей неоваскулярный ответ отличается высоким постоянством, легкой воспроизводимостью и подлежит количественной оценке с помощью современных методов исследования [5], часть из которых, в свою очередь, также была разработана и протестирована на животных моделях [16].

Как уже упоминалось, одной из первых моделей кислород-индуцированной ретиальной неоваскуляризации стала кошачья модель, созданная N. Ashton и R. Blach [17]. Они предположили, что окончательный рисунок растущей капиллярной сети сетчатки может быть каким-то образом связан с тканевым давлением кислорода.

Основные этапы моделирования ретиальной неоваскуляризации на котятках можно представить следующим образом: котятки подвергались воздействию 70—80% кислорода начиная с первых часов жизни на протяжении 96 часов и затем помещались в среду с нормальным содержанием кислорода [5, 18].

Наблюдаемые сосудистые изменения проходили ряд последовательных стадий: спазм и облитерация ретиальных сосудов в условиях продолжительной гипероксии, последующая вазопролиферация, индуцированная развивающейся гипоксией, и нормализация сосудистого

рисунка после преодоления гипоксии посредством различных клеточных механизмов и стимулов [5].

Данной группой ученых также было установлено, что сосудистая реакция прямо пропорциональна степени незрелости сосудистой системы, длительности экспозиции и величине концентрации кислорода [5].

D.S. McLeod и соавт. изучали характер сосудистых изменений сетчатки на щенчьей модели кислород-индуцированной ретинопатии [19]. Новорожденные щенки подвергались воздействию 95—100% кислорода в течение 4 сут, затем возвращались в среду с нормальным содержанием кислорода. Характер и степень выраженности реакции ретиальных сосудов на гипероксию были схожи с таковыми у недоношенных детей [5, 19]. У щенков в исходе развития кислород-индуцированной ретинопатии, в отличие от других животных моделей, отмечалось появление тракционных складок сетчатки и интравитреальных васкуляризированных мембран и нередко была зафиксирована отслойка сетчатки [5], подобная той, которая развивается у детей с ретинопатией недоношенных IV—V стадии.

Модель кислород-индуцированной ретинопатии на мышах, описанная L.E. Smith и соавт. в 1994 г. [20], на сегодняшний день является очень популярной среди исследователей, изучающих патологический ангиогенез, ассоциированный с РН [5].

C57BL/6J новорожденные мышата и их матери помещаются в среду с 75% содержанием кислорода с 7-х по 12-е сутки после рождения, затем возвращаются в помещение с нормальным содержанием кислорода до 17—21 суток [5, 20]. Начало воздействия именно с 7 суток обусловлено тем, что у мышей на момент рождения гиалоидная система сосудов еще активно функционирует и в результате более раннего начала экспозиции результаты экспериментов могут искажаться из-за смешивания признаков гиалоидопатии и ретинопатии. На 7-е сутки отмечается оптимальный баланс между максимальным регрессом гиалоидных сосудов и минимальной степенью зрелости ретиальной сосудистой сети [20].

В период воздействия высоких концентраций кислорода наблюдается гипоперфузия центральных зон сетчатки с последующей неоваскуляризацией на границе васкуляризированной и аваскулярной сетчатки при возвращении мышат в условия нормоксии. Следует отметить, что на 14-е сутки, до развития неоваскуляризации, наиболее крупные центральные радиальные сосуды становятся резко извитыми и полнокровными, напоминая «плюс»-болезнь при РН у детей. К 44 суткам отмечается запустевание сети новообразованных сосудов. Важно подчеркнуть, что в процессе моделирования ученые не стремились достигнуть рубцовых стадий РН, поскольку приоритетным направлением применения модели было тестирование различных лекарственных препаратов, а рубцовые изменения с отслойкой сетчатки необратимы [20].

Мышата обладают определенным набором характеристик, которые делают их подходящими для моделирования кислород-индуцированной пролиферативной ретинопатии. Во-первых, подробно описано нормальное развитие сосудов сетчатки мышей в первые 2 недели после рождения, что делает возможным исследование всех этапов ангиогенеза. Во-вторых, стадия развития ретиальных сосудов мышат на момент рождения обладает высоким сходством с состоянием сосудов сетчат-

ки у недоношенных детей на 4—5-м месяце гестации. В-третьих, также как у людей, развитие сосудов иницируется веретеновидными клетками-предшественниками. Другими преимуществами мышинной модели являются возможность применения надежных методов количественной оценки неоваскуляризации при работе с данной моделью, простота генетических манипуляций, позволяющих непосредственно изучать роль различных генов в развитии неоваскуляризации, высокая воспроизводимость фенотипа, относительно низкая стоимость, малый размер животных [5, 20].

Главным недостатком модели является тот факт, что у мышей центральные ретинальные сосуды облитерируются в условиях гипероксии в большей степени, чем периферические, в отличие от РН у детей, когда в первую очередь поражаются периферические сосуды. Несмотря на это существенное различие, мышинная модель с большой точностью воспроизводит все патологические процессы, наблюдаемые при неоваскуляризации, связанной с ишемией [5].

Первая попытка создания крысиной модели кислород-индуцированной ретинопатии принадлежит А. Patz с коллегами (1953). В их экспериментах новорожденные крысы подвергались воздействию 80% кислорода в течение 21 суток и затем забивались. Единственным патологическим изменением сетчатки был проминирующий отек внутренних слоев сетчатки. Тем не менее, в следующем сообщении А. Patz (1954) описал более выраженные изменения: вазоконстрикцию, полную облитерацию ретинальных сосудов, капиллярные пучки на поверхности сетчатки, напоминающие клубочки, и очаги типичной капиллярной пролиферации на срезах сетчатки [17]. Позднее в экспериментах, проводимых К.Н. Brands с коллегами (1958), на гистологических срезах сетчатки четырехдневных крысят, подвергавшихся воздействию 70% кислорода, были описаны следующие изменения: размытая внутренняя пограничная мембрана, ретинальные геморагии, ретинальный отек и вазопролиферация, которая выражалась в появлении эндотелиального роста в слое нервных волокон и прорастании капилляров в стекловидное тело [12, 17].

Тем не менее, ученые расходились во мнениях по поводу влияния гипероксии на развивающиеся сосуды сетчатки, что, по-видимому, было связано с тем, что им не удавалось получить устойчивую неоваскуляризацию в проводимых экспериментах и воспроизвести их результаты, а следовательно, сделать правильные выводы относительно ее патофизиологических основ. В результате попытки создания крысиной модели РН были приостановлены [9, 16].

Вновь крысы стали объектами экспериментального моделирования только начиная с 1988 г., когда преретинальная неоваскуляризация в крысиной модели РН была описана в 3 сообщениях. В. Ricci и G. Calogero получили «выраженную периферическую ретинальную неоваскуляризацию» у крысят, подвергавшихся воздействию 80% кислорода в течение первых 5 суток жизни с последующим помещением их на 5 суток в условия с нормальным содержанием кислорода, однако использовали неубедительную, согласно современным представлениям, методику ее визуализации — инк-перфузию плоских препаратов сетчатки. M.R. Ventresca с коллегами проводили гистологическое исследование

поперечных срезов сетчатки для выявления экстраретинальной неоваскуляризации. В их экспериментах новорожденные крысы подвергались воздействию 80% кислорода в течение 10 суток с последующим помещением в условия комнатного воздуха на 15 суток. Преретинальная неоваскуляризация наблюдалась у 16 из 20 крысят. X. Reynaud с коллегами наблюдали преретинальную неоваскуляризацию у крысят, подвергнутых воздействию 80% кислорода в течение 6 суток с последующим помещением в условия с комнатным воздухом на 11 суток, используя ADP-азный метод окрашивания, разработанный R.W. Flower и соавт. [9, 16, 21].

Первая крысиная модель устойчивой и воспроизводимой кислород-индуцированной ретинопатии была создана J.S. Penn и соавт. в 1993 г., которая наряду с мышинной, до сих пор широко применяется с целью изучения патогенеза РН и разработки новых подходов к лечению данного заболевания [1].

Схема воздействия кислорода, включая продолжительность воздействия и возраст крысят при помещении их в условия гипероксии, отличается от мышинной модели. В крысиной модели на первом этапе животные подвергаются воздействию не стабильной гипероксии, а альтернирующим циклам гипер- и гипоксии [5]. Было показано, что использование переменных концентраций кислорода является значительно более эффективным стимулом развития пролиферативной ретинопатии у новорожденных крысят в сравнении с воздействием постоянной гипероксии, а эпизоды гипоксии могут играть ключевую роль в патогенезе РН [8, 13, 22, 23].

В первоначальной модели J.S. Penn крысы Спрага-Дули помещались в среду, где на протяжении первых 14 суток жизни каждые 12 ч содержание кислорода изменялось от 80 до 40%. Затем крысят переводили в помещение с нормальным содержанием кислорода [5, 9]. Модифицированная схема также включала в себя циклы с изменяющимся содержанием кислорода, но эти колебания находились в диапазоне от 10 до 50% и осуществлялись каждые 24 ч, что, как было показано, приводило к более выраженной неоваскуляризации по сравнению с колебаниями от 40 до 80% [5, 8]. Такая модель получила название «модель 50/10» и является наиболее успешной и распространенной среди исследователей. Пик неоваскуляризации в ней приходится на 18-е постнатальные сутки, а запустевание новообразованных сосудов с васкуляризацией ранее аваскулярных зон отмечается на 25—30-е сутки. Модель 50/10 обладает высокой воспроизводимостью, при ее использовании постоянно достигается развитие аваскулярной сетчатки, аналогичной РН 2-й зоны у недоношенных детей, извитости сосудов, подобно «плюс»-болезни, и интравитреальная неоваскуляризация, подобная III стадии РН. Все параметры могут быть измерены и проанализированы [6].

Крысиная модель была создана на основании данных исследований, согласно которым уровень кислорода крови недоношенных детей подвержен частым колебаниям в первые две недели жизни [14, 24, 25], что, вероятно, является результатом развивающихся эпизодов гипоксии вследствие апноэ, бронхопальмональной дисплазии и других респираторных или метаболических осложнений [6]; создание все новых модификаций крысиной модели направлено на максимальное копирование этих колебаний [22]. В качестве примера можно привести модель S. Cunningham и соавт. (2000), в кото-

рой концентрация кислорода изменяется каждую минуту, в среднем на 0,8% в диапазоне от 0 до 21,8% [14].

Помимо кислород-индуцированной ретинопатии, на крысах была создана ацидоз-индуцированная модель, при этом новорожденные крысы системно получали либо хлорид аммония (NH_4Cl) перорально (J.S. Holmes и соавт., 1999), либо ацетазоламид интраперитонеально (S. Zhang и соавт., 2001). В такой модели также отмечалось развитие преретинальной неоваскуляризации, морфологически схожей с таковой при РН [26, 27].

Крысы остаются одной из самых изучаемых из всех животных моделей кислород-индуцированной ретинопатии, поскольку обладают большим преимуществом — сходством ее течения с РН у детей. Под влиянием эпизодов гипероксии отмечается облитерация преимущественно периферических сосудов, в то время как в мышинной модели, как упоминалось ранее, в патологический процесс первыми вовлекаются центральные сосуды [5]. Еще одним достоинством крысиной модели кислород-индуцированной ретинопатии является глубоко незрелая сетчатка при рождении, которая сравнима с таковой у 24—26-недельного эмбриона человека [1, 2] (в норме сосуды сетчатки крысят достигают зубчатой линии лишь к 14—15-м постнатальным суткам [16, 28]). К числу несомненных плюсов модели также можно отнести относительно большую численность пометов — в среднем 10—18 крысят, что повышает достоверность экспериментов, а также, подобно мышам, относительно низкая стоимость и малый размер [16].

В ходе исследований было установлено, что разные линии крыс, а также одна линия, но от разных поставщиков, обладают различной чувствительностью к воздействию кислорода, а значит, способностью к развитию кислород-индуцированной ретинопатии [2, 3, 16, 27, 44]. Это обстоятельство, с одной стороны, явилось базой для изучения влияния генетического фактора на развитие РН, что позволяет относить его к достоинствам модели, но с другой стороны, могло стать причиной разночтений в трактовке результатов экспериментов, что делает его недостатком. Еще одним фактором, ограничивающим возможности применения крысиной модели, является относительная трудность генетических манипуляций [7].

В настоящее время в экспериментальных работах, посвященных изучению РН, наиболее широко применяются модели ретиальной неоваскуляризации на грызунах, что является следствием ряда перечисленных выше преимуществ [5]. С помощью таких моделей активно изучаются различные биологически-активные молекулы, которые потенциально вносят свой вклад в развитие РН и могут являться перспективными мишенями лекарственной терапии данного заболевания. В качестве яркого примера можно привести успешное всестороннее исследование роли фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе РН, а также эффективности и безопасности анти-VEGF терапии [6, 24, 30—35]. Предметом многочисленных исследований являются также инсулиноподобный фактор роста-1 [35], фактор пигментного эпителия [29, 33, 34, 36], семафорин, нейротропин [30, 33], эритропоэтин [7], простагландин E_2 , аденозин [21], грелин, фосфолипаза A_2 [31], JAK/STAT — передатчик сигнала Янус-киназы и активатор транскрипции [10], ингибитор активатора плазминогена — 1 [37], НАДФ-оксидаза [13, 38], кавеолин-1 [39] и др.

На моделях грызунов активно изучаются изменения ретиальной цитоархитектоники и функциональные нарушения сетчатки при РН [1—3, 40, 41], различные параметры ретиальной неоваскуляризации и сосудистой проницаемости [19], значение нарушения функциональной активности инtrarетинальных кальциевых каналов [42], генетический аспект заболевания [15, 27, 29], влияние пигментации и, соответственно, роль меланина в развитии РН различной тяжести [2, 3], хориоидальные изменения [43], микроструктура эндотелиальных клеток и влияние числа и длины филоподий эндотелиальных клеток на направление миграции этих клеток [32], механизмы апоптоза эндотелиальных клеток в аваскулярной зоне сетчатки [11, 13], окислительный стресс [3, 44] и перспективы применения антиоксидантной терапии [10, 12, 13]. Большое количество исследований посвящено изучению взаимоотношений нейро- и ангиогенеза сетчатки и роли фоторецепторов, в частности палочек [4, 25, 30, 45, 46], и глиальных клеток [20, 47] в патогенезе РН.

Следует также еще раз упомянуть, что целью ряда исследований с использованием моделей кислород-индуцированной ретинопатии на грызунах стала разработка и тестирование различных методов визуализации структур ретиальной ткани для возможности их объективной оценки и дальнейшего применения в клинической практике [16, 20, 28].

Важно отметить, что идеальной модели ретиальной неоваскуляризации не существует [16] и моделирование истинной оксигенации ретиальной ткани, которая развивается у недоношенных детей, на сегодняшний день не представляется возможным в силу ряда причин. Во-первых, в большинстве моделей новорожденные животные подвергаются воздействию больших концентраций вдыхаемого кислорода, подобно тем, что, вероятно, применялись при выхаживании недоношенных детей в 1940-х годах. На современном этапе развития помощи преждевременно рожденным детям концентрация вдыхаемого кислорода и сатурация крови детей подлежат тщательному мониторингу и применение высоких концентраций кислорода при рождении встречается крайне редко [10]. Во-вторых, недоношенные дети, в отличие от зрелых и здоровых новорожденных животных, имеют незрелые легкие и функционирующие шунты крови. В-третьих, фетальный гемоглобин обладает другим сродством к кислороду по сравнению с гемоглобином взрослых, и отношение количества фетального гемоглобина к взрослому варьирует в зависимости от постгестационного возраста и кратности процедур переливаний крови. Все эти факторы, а также другие кардиоваскулярные и гематологические нарушения недоношенных детей, включая сепсис и анемию недоношенных, способны уменьшать действительную артериальную и тканевую оксигенацию, делая ее значения ниже концентрации вдыхаемого кислорода. К примеру, сегодня неонатологи стремятся поддерживать сатурацию крови недоношенных детей в диапазоне от 80 до 90% в зависимости от постгестационного возраста, и данные значения сатурации соответствуют уровню кислорода в артериальной крови менее чем 60 мм рт. ст., в то время как у здоровой крысы под воздействием 75% кислорода уровень кислорода в артериальной крови превышает 300 мм рт. ст. [6].

Несмотря на все недостатки, создание и применение экспериментальных животных моделей внесло большой вклад в развитие представлений о патофизиологических процессах, лежащих в основе РН, а также в разработку новых подходов к лечению данного заболевания. Выбор любого вмешательства и лекарственного препарата для профилактики развития или лечения РН должен быть тщательно взвешен и проанализирован в плане возможного негативного влияния на нормальное физиологическое развитие кровеносных сосудов и всех тканей и органов крайне уязвимых недоношенных детей [8]. Животные модели являются важной и практически неотъемлемой частью исследований, посвященных данной проблеме.

Новые достижения в области исследовательских технологий в сочетании с дальнейшим совершенствованием животных моделей позволяют им более точно отражать состояние сетчатки недоношенных детей, а следовательно, приведут к более полному пониманию механизмов развития и разработке терапевтической стратегии не только РН, но и других вазопротрофических заболеваний [16].

ЛИТЕРАТУРА — REFERENCES

- Dorfman A., Dembinska O., Chemtob S., Lachapelle P. Early manifestations of postnatal hyperoxia on the retinal structure and function of the neonatal rat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49(1): 458—66.
- Dorfman A.L., Cuenca N., Pinilla I., Chemtob S., Lachapelle P. Immunohistochemical evidence of synaptic retraction, cytoarchitectural remodeling, and cell death in the inner retina of the rat model of oxygen-induced retinopathy (OIR). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (3): 1693—708.
- Dorfman A.L., Polosa A., Joly S., Chemtob S., Lachapelle P. Functional and structural changes resulting from strain differences in the rat model of oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50(5): 2436—2450.
- Fulton A.B., Hansen R.M., Moskowitz A., Akula J.D. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Progr. Retin. Eye Res.* 2009; 28(6): 452—82.
- Grossniklaus H.E., Kang S.J., Berglin L. Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Progr. Retin. Eye Res.* 2010; 29 (6): 500—19.
- Hartnett M.E. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2010; 108: 96—119.
- Hartnett M.E., Penn J.S. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (26): 2515—26.
- Ozkan H., Duman N., Kumral A., Kasap B., Ozer E.A., Lebe B. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization by retinoic acid in experimental retinopathy of prematurity. *Physiol. Res.* 2006; 55 (3): 267—75.
- Penn J.S., Tolman B.L., Lowery L.A. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34 (3): 576—85.
- Byfield G., Budd S., Hartnett M.E. Supplemental oxygen can cause intravitreal neovascularization through JAK/STAT pathways in a model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (7): 3360—5.
- Saito Y., Uppal A., Byfield G., Budd S., Hartnett M.E. Activated NAD(P)H oxidase from supplemental oxygen induces neovascularization independent of vegf in retinopathy of prematurity model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (4): 1591—8.
- Penn J.S., Thum L.A., Naash M.I. Oxygen-Induced Retinopathy in the Rat. Vitamins C and E as potential therapies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33 (6): 1836—45.
- Saito Y., Geisen P., Uppal A., Hartnett M.E. Inhibition of NAD(P)H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol. Vis.* 2007; 13: 840—53.
- Cunningham S., McCollum J.R., Wade J., Sedowofia K., McIntosh N., Fleck B. A novel model of retinopathy of prematurity simulating preterm oxygen variability in the rat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (13): 4275—80.
- Tea M., Fogarty R., Brereton H.M., Michael M.Z., Van der Hoek M.B., Tsykin A. et al. Gene expression microarray analysis of early oxygen-induced retinopathy in the rat. *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* 2009; 2 (4): 190—201.
- Barnett J.M., Yanni S.E., Penn J.S. The development of rat model of retinopathy of prematurity. *Docum. Ophthalmol.* 2010; 120 (1): 3—12.
- Ashton N., Blach R. Communications studies on developing retinal vessels. *Brit. J. Ophthalmol.* 1961; 45 (5): 321—40.
- Kremer I., Kissun R., Nissenkorn I., Ben-Sira I., Garnerf A. Oxygen-induced retinopathy in newborn kittens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28: 126—30.
- McLeod D.S., Brownstein R., Luty G.A. Vaso-obstruction in the canine model of oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996; 37 (2): 300—11.
- Smith L.E., Wesolowski E., McLellan A., Kostyk S.K., D'Amato R., Sullivan R. et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35 (1): 101—11.
- Reynaud X., Dorey C.K. Extraretinal neovascularization induced by hypoxic episodes in the neonatal rat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35 (8): 3169—77.
- Penn J.S., Henry M.M., Wall P.T., Tolman B.L. The range of Pao2 variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36 (10): 2063—70.
- Penn J.S., Tolman B.L., Henry M.M. Oxygen-induced retinopathy in the rat: Relationship of retinal nonperfusion to subsequent neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35 (9): 3429—35.
- Geisen P., Peterson L.J., Martiniuk D., Uppal A., Saito Y., Hartnett M.E. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreal neovascularization and may not interfere with ongoing intraretinal vascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol. Vis.* 2008; 14: 345—57.
- Liu K., Akula J.D., Falk C., Hansen R.M., Fulton A.B. The retinal vasculature and function of the neural retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47 (6): 2639—47.
- Holmes J.M., Zhang S., Leske D.A., Lanier W.L. Metabolic acidosis-induced retinopathy in the neonatal rat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (3): 804—9.
- Floyd B.N., Leske D.A., Wren S.M., Mookadam M., Fautsch M.P., Holmes J.M. Differences between rat strains in models of retinopathy of prematurity. *Mol. Vis.* 2005; 11: 524—30.
- Zhang W., Ito Y., Berlin E., Roberts R., Berkowitz B.A. Role of hypoxia during normal retinal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (7): 3119—23.
- Wijngaarden van P., Brereton M.P., Coster D.J., Williams K.A. Genetic Influences on Susceptibility to Oxygen-Induced Retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (4): 1761—6.
- Akula J.D., Mocko J.A., Benador I.Y., Hansen R.M., Favazza T.L., Vyhovsky T.C. et al. The neurovascular relation in oxygen-induced retinopathy. *Mol. Vis.* 2008; 14: 2499—508.
- Barnett J.M., McCollum G.W., Penn J.S. Role of cytosolic phospholipase A2 in retinal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (2): 1136—42.
- Budd S., Byfield G., Martiniuk D., Geisen P., Hartnett M.E. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp. Eye. Res.* 2009; 89 (5): 718—27.
- Budd S.J., Hartnett M.E. Increased angiogenic factors during avascular retina prior to neovascularization in ROP model. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (5): 589—95.
- Hartmann J.S., Thompson H., Wang H., Kanekar S., Huang W., Budd S.J. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol. Vis.* 2011; 17: 1577—87.
- Leske D.A., Wu J., Fautsch M.P., Karger R.A., Berdahl J.P., Lanier W.L. et al. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. *Mol. Vis.* 2004; 10: 43—50.
- Wilkinson-Berka J.L., Babic S., De Gooyer T., Stitt A.W., Jaworski K., Ong L.G. et al. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am. J. Pathol.* 2004; 164 (4): 1263—73.
- Basu A., Menicucci G., Maestas J., Das A., McGuire P. Plasminogen Activator inhibitor-1 (PAI-1) facilitates retinal angiogenesis in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (10): 4974—81.
- Tavfik A., Sanders T., Kahook K., Akeel S., Elmarakby A., Al-Shabrawey M. Suppression of retinal peroxisome proliferator-activated receptor gamma in experimental diabetes and oxygen-induced retinopathy: role of NADPH oxidase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (2): 878—84.
- Tian X.F., Xia X.B., Xu H.Z., Xiong S.Q., Jiang J. Caveolin-1 expression regulates blood-retinal barrier permeability and retinal neovascularization in oxygen-induced retinopathy. *Clin. Experiment.* 2012; 40 (1): 58—66.
- Akula J.D., Mocko J.A., Moskowitz A., Hansen R.M., Fulton A.B. The Oscillatory potentials of the dark-adapted electroretinogram in retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (12): 5788—97.
- Nakamura S., Imai S., Ogishima H., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. Morphological and functional changes in the retina after chronic oxygen-induced retinopathy. *PLoS. One.* 2012; 7 (2): e32167.
- Berkowitz B.A., Bissig D., Bergman D., Bercea E., Kasturi V.K., Roberts R. Intraretinal calcium channels and retinal morbidity in experimental retinopathy of prematurity. *Mol. Vis.* 2011; 17: 2516—26.
- Shao Z., Dorfman A.L., Seshadri S., Djavari M., Kermorvant-Duchemin E., Semmlauf F. et al. Choroidal Involution Is a Key Component of Oxygen-Induced Retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (9): 6238—48.
- Hardy P., Dumont I., Bhattacharya M., Hou X., Lachapelle P., Varma D.R. et al. Oxidants, nitric oxide and prostanoins in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. *Cardiovasc. Res.* 2000; 47 (3): 489—509.
- Akula J.D., Hansen R.M., Martinez-Perez M.E., Fulton A.B. Rod photoreceptor function predicts blood vessel abnormality in retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (9): 4351—9.
- Fulton A.B., Akula J.D., Mocko J.A., Hansen R.M., Benador I.Y., Beck S.C. et al. Retinal degenerative and hypoxic ischemic disease. *Docum. Ophthalmol.* 2009; 118 (1): 55—61.
- Zhang Y., Stone J. Role of astrocytes in the control of developing retinal vessels. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38 (9): 1653—66.

Поступила 04.09.13