

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 617.735-053.32-092:612.014.467

*Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А.*

## РОЛЬ СИСТЕМНОГО ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

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

Проведены исследование системного цитокинового статуса недоношенных детей до клинической манифестации ретинопатии недоношенных и анализ взаимосвязи дисбаланса его показателей с дальнейшим развитием и характером течения заболевания. Показано, что частота выявления цитокинов и диапазон значений их концентрации в сыворотке крови недоношенных детей широко варьирует. Выявлена тенденция к превалированию условно «патогенных» цитокинов (ангиогенных, провоспалительных) в сыворотке крови детей с развившейся впоследствии «пороговой» стадией ретинопатии недоношенных, потребовавшей проведения лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки. Особый интерес представили данные, полученные в отношении уровня IGF-II и TGF- $\beta$  в сыворотке крови детей, для первого из которых выявлялась четкая тенденция к повышению концентрации в группе детей с «пороговой» ретинопатией недоношенных, а для второго – к снижению. Перспективным является изучение их взаимодействия с VEGF в разные фазы развития ретинопатии недоношенных.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных; патогенез; прогнозирование; иммунологическое обследование; цитокины

**Для цитирования:** Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 4: 16-19.

**Для корреспонденции:** Осипова Наталья Анатольевна; E-mail: natashamma@mail.ru

*Katargina L.A., Slepova O.S., Demchenko E.N., Osipova N.A.*

## THE ROLE OF THE SYSTEMIC DISBALANCE OF SERUM CYTOKINE LEVELS IN PATHOGENESIS OF RETINOPATHY OF PREMATURITY

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia

The present study of the systemic disbalance of the serum cytokine levels included 80 prematurely born children before they developed clinical manifestations of retinopathy of prematurity (ROP). The analysis of the relationship between the characteristics of the cytokine status and the development of ROP during the subsequent period was undertaken. It was shown that the frequency of detection of cytokines and their concentration in the blood serum of the premature infants are subject to broad variations. The study revealed the tendency toward the prevalence of potentially “pathogenic” (angiogenic, proinflammatory) cytokines in the sera of the premature children who later developed the “threshold” stage of ROP which dictated the necessity of laser coagulation of the avascular retinal regions. Of special interest are the observations of serum IGF-II and TGF-beta levels. The former of these parameters showed the fairly well-apparent tendency toward increase in the group of the children with the “threshold” stage of ROP while the latter tended to decrease. It is concluded that the further investigations into the relationship of serum IGF-II and TGF-beta levels with those of VEGF at different stages of ROP evolution have good prospects.

**Key words:** retinopathy of prematurity; pathogenesis; prognosis; immunological studies; cytokines

**Citation:** Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015; 4: 16-19.

**Correspondence to:** Osipova Natal'ya Anatol'evna; E-mail: natashamma@mail.ru

Received 24.08.15

Несмотря на значительные успехи в понимании механизмов развития и совершенствование методов лазерного и хирургического лечения, ретинопатия недоношенных (РН) остается одной из ведущих причин предотвратимой детской слепоты во всем мире, причем сегодня развитие и увеличение частоты тяжелых форм РН во многом является следствием увеличения доли выживших глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении [1, 2].

Многие вопросы этиопатогенеза РН до сих пор остаются открытыми и факторы, потенциально влияющие на развитие заболевания, являются объектом многочисленных исследований. В частности, большое внимание в настоящее время уделяется иммунологическому аспекту патогенеза РН и активному поиску новых возможностей прогнозирования развития и течения РН [3–6].

Известно, что развитие РН связано с нарушением ангиогенеза, а именно с задержкой и последующим ано-

мальным ростом ретинальных сосудов у детей с незавершенным на момент рождения процессом васкуляризации сетчатки [7]. Ангиогенез тонко регулируется сложной системой взаимодействующих ростовых факторов, компонентов межклеточного матрикса и цитокинов, причем, последние способны оказывать как анти, так и проангиогенное действие в зависимости от ткани-мишени, дозы, времени и продолжительности воздействия. Важно отметить, что, помимо регуляции ангиогенеза, цитокины принимают участие в накоплении и активации иммунных клеток, модулируя воспалительный ответ, а также в процессах регуляции клеточной пролиферации и апоптоза [3]. Изучение роли цитокинов в инициации нарушения процессов развития сосудов при РН на сегодняшний день является крайне актуальной задачей, учитывая сложный плейотропный характер их свойств.

Цель работы: исследование сывороточного цитокинового статуса недоношенных детей до клинической мани-

фестации РН и анализ взаимосвязи дисбаланса его показателей с дальнейшим развитием и характером течения РН.

**Материал и методы.** Обследовано 80 недоношенных детей. Средний срок гестации при рождении составлял  $27 \pm 0,2$  недель (от 23 до 31 недели), средняя масса тела при рождении –  $1012 \pm 26$  г (от 633 до 1810 г). Обследование включало непрямую бинокулярную офтальмоскопию в условиях полного мидриаза и определение уровня цитокинов в образцах венозной крови (0,5 мл). Офтальмоскопическое обследование осуществлялось согласно национальному протоколу диагностики, мониторинга и лечения активной фазы РН [8].

Забор образцов венозной крови осуществляли при первом офтальмоскопическом обследовании. В каждом образце исследовано содержание 16 цитокинов (мультиплексный анализ, проточный цитометр) – VEGF, IGF-I, IGF-II, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-18, TGF- $\beta$ .

Ретроспективно, основываясь на данных динамического обследования, все дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли дети, у которых не отмечалось развития РН ( $n = 23$ ), во 2-ю – дети, у которых развилась РН 1–2-й стадии с последующим самопроизвольным регрессом ( $n = 35$ ), 3-ю группу составили дети, у которых РН достигла “пороговой” стадии, которая являлась показанием для проведения лазерного вмешательства ( $n = 22$ ).

Базовые показатели, характеризующие “зрелость” детей на момент рождения, были сопоставимы у детей всех 3-х групп. Средняя масса тела детей при рождении в 1-й группе составляла  $1079 \pm 52$  г (от 633 до 1460 г), во 2-й –  $1003 \pm 44$  г (от 680 до 1810 г), в 3-й –  $959 \pm 32$  г (от 730 до 1390 г). Средний срок гестации детей на момент рождения в 1-й группе составлял  $27,7 \pm 0,32$  недель (от 24 до 31 недели), во 2-й –  $27 \pm 0,22$  недель (от 25 до 31 недели), в 3-й –  $26,5 \pm 0,26$  недель (от 23 до 31 недели).

Средний постконцептуальный возраст на момент забора крови у детей в 1-й группе составлял  $32,2 \pm 0,23$  недель (от 29 до 34 недель), во 2-й –  $31,85 \pm 0,22$  недель (от 29 до 34 недель), в 3-й –  $32,2 \pm 0,28$  недели (от 29 до 34 недель).

Важно также отметить, что дети всех 3-х групп были схожи по общесоматическому статусу и системная или локальная форма внутриутробного инфицирования имела у всех детей.

**Статистическая обработка** данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics (версия 22).

**Результаты и обсуждение.** Частота выявления цитокинов и диапазон значений их концентрации в сыворотке крови всех обследованных детей широко варьировали (табл. 1).

При анализе частоты выявления цитокинов особое внимание обращают на себя факторы, определяющиеся в крови у всех детей (VEGF, IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta$ , IL-18 и IL-8). Вероятно, именно они принимают наиболее важное участие в развитии и “созревании” всех органов и систем недоношенных детей в постнатальном периоде. Однако

Таблица 1

**Частота выявления и диапазон концентраций цитокинов в сыворотке крови всех обследованных детей**

Показатель	Частота, %	Минимальное значение, пг/мл	Максимальное значение, пг/мл
VEGF	100	160,8	3723,32
IGF-I	100	7,74	47,94
IGF-II	100	79,47	271,74
IL-18	100	653,03	6578,6
IL-8	100	4,42	284,41
TGF- $\beta$	100	1617,3	25713,74
IL-2	48,7	20,55	194,43
IL-5	36,2	0,19	54,3
IL-6	56,2	0,26	68,35
IL-1 $\beta$	33,7	4,13	167,58
IL-12p70	22,5	1,17	29,75
TNF- $\alpha$	57,5	2,26	46,06
TNF- $\beta$	5	8,69	136,37
IFN- $\gamma$	36,2	1,27	242
IFN- $\alpha$	50	3,67	180,25
IL-4	25	3,68	49,84
IL-10	46,2	0,97	73,45
IL-17	13,7	7,16	300,58

не исключено, что ключевую роль в развитии патологических процессов, в частности при РН, играют, наоборот, редко встречаемые цитокины, выработка которых может приводить к дисбалансу функционирования остальных участников иммунологических реакций.

В отношении концентраций исследуемых цитокинов в сыворотке крови обследованных недоношенных детей следует отметить, что полученный нами большой разброс согласуется с результатами работ других исследователей [3–5, 9]. Его можно объяснить “напряженной” работой всех компонентов иммунной системы у данного контингента детей с крайне отягощенным соматическим статусом в сочетании с незрелостью и несовершенством механизмов ее регуляции.

Известно, что все цитокины обладают плеiotропными свойствами, однако для удобства оценки и сравнительного анализа полученных данных в 3-х описанных группах детей мы воспользовались их условным разделением на группы – ростовые факторы, про- и противовоспалительные цитокины (табл. 2–4).

Таким образом, ростовые факторы определялись у всех детей 3-х групп, при этом в группе детей с РН, потребовавшей проведения лазеркоагуляции сетчатки (3-я группа), наблюдались более высокие значения концентра-

Таблица 2

**Средние значения концентрации и частота определения ростовых факторов в сыворотке крови всех детей (100%) 3-х групп**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	среднее значение (диапазон), пг/мл	среднее значение (диапазон), пг/мл	среднее значение (диапазон), пг/мл
VEGF	820,85 (160,8–2615,3)	979,53 (203,84–2386,42)	1335,43 $\uparrow$ (214,06–3723,32)
IGF-I	27,7 (12,03–38,91)	26,2 (13,95–47,94)	19,3 $\downarrow$ (7,74–33,44)
IGF-II	108,7 (81,9–122,08)	128,8 (79,47–223,66)	167,6 $\uparrow$ (79,52–271,74)
TGF- $\beta$	11 087,1 (2155,243–25 713,74)	10 145,89 (1617,3–21 439,78)	6902,52 $\downarrow$ (1820,61–15 003,23)

**Примечание.** Здесь и в табл. 3 и 4 в скобках указан диапазон концентраций; стрелкой обозначена тенденция изменения значения.

**Средние значения концентрации и частота определения провоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей 3-х групп**

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	среднее значение (диапазон), пг/мл	частота определения, %	среднее значение (диапазон), пг/мл	частота определения, %	среднее значение (диапазон), пг/мл	частота определения, %
IL-18	2057,27 (653,03–4268,57)	100	2309,45 (752,55–5103,26)	100	3126,77↑ (856,9–6578,6)	100
IL-8	95,32 (4,42–232,55)	100	92,72 (12,01–258,91)	100	109,87↑ (27,54–284,41)	100
IL-2	89,72↑ (25,97–194,43)	39	71,55 (29,87–152,86)	45	63,9 (20,55–99,8)	63↑
IL-5	18,89 (0,19–39,12)	39	17,94 (0,87–50,06)	40	32,05↑ (17,26–54,3)	27↓
IL-6	16,41 (0,32–68,35)	73	10,59↓ (0,26–61,88)	34↓	16,42 (3,17–28,76)	72
IL-1β	*(4,13–167,58)	26	23,34 (8,01–40,41)	34	36,92↑ (13,46–66,49)	40↑
IL-12p70	3,09 (1,51–6,18)	39	6,55↑ (2,79–11,13)	17	*(1,17–29,75)	13
TNF-α	15,24 (3,32–39,34)	60	17,24 (2,26–39,09)	51↓	18,49↑ (2,4–46,06)	63
TNF-β	8,69; 136,37 (у 2 детей)	9	122,06 (у 1 ребенка)	3	8 (у 1 ребенка)	4
IFN-γ	*(8,97–242)	34	34,19 (4,69–94,18)	36	17,86↓ (1,27–39,34)	37
IFN-α	*(9,39–3190,88)	44	30,06 (3,67–88,37)	46	*(8,27–112,98)	64↑

Примечание. Здесь и в табл. 4 \* – подсчет среднего значения некорректен из-за большого разброса показателей.

ции VEGF и IGF-II и более низкие значения концентрации IGF-I и TGF-β по сравнению с группами “благополучных” детей (1-я и 2-я группы).

Выявленное повышение концентрации VEGF в группе детей с тяжелой РН отражает общепринятые представления о его роли в патогенезе заболевания. Важно отметить, что сроки, на которых проводилось исследование содержания цитокинов, соответствуют условному переходу первой фазы развития РН (фазы задержки роста ретинальных сосудов) ко второй фазе (фазе вазопротиферации), то есть тому периоду, когда выработка ангиогенных факторов еще не выражена. Это может объяснять отсутствие статистически значимой разницы в значениях концентрации VEGF у детей всех групп. Однако выявленная тенденция может отражать уже начинающийся подъем уровня VEGF, предшествующий его всплеску в период вазопротиферативной фазы при развитии тяжелых форм РН.

Обнаруженная в отношении IGF-I тенденция к снижению его концентрации в 3-й группе детей также является закономерной. В ряде работ было показано, что низкая прибавка веса на ранних сроках, а также низкий уровень IGF-1 в течение первых недель и месяцев после рождения тесно коррелируют с дальнейшим развитием тяжелых форм РН, что нашло свое отражение в создании алгоритма WIN-ROP для прогнозирования РН [10–12]. Полученные нами более низкие значения его концентрации у детей 3-й группы в указанные сроки, свидетельствует о том, что IGF-1 вносит свой вклад в задержку роста ретинальных сосудов и увеличение площади аваскулярной зоны, что, как известно, является одним из факторов развития тяжелых форм РН.

Следует подчеркнуть, что при анализе содержания в сыворотке крови IGF-II нами были впервые выявлены бо-

лее высокие значения его концентрации у детей с развившейся впоследствии “пороговой” РН. Полученные данные представляют большой интерес и ценность, поскольку свойства и функции IGF-II до сих пор мало изучены, а выявленная тенденция говорит о возможном синергизме его активности с “работой” важнейшего ангиогенного ростового фактора VEGF и необходимости дальнейшего детального изучения роли IGF-II в нарушении процессов ангиогенеза при РН.

Особый интерес представляет тенденция, выявленная в отношении концентрации TGF-β. Исходя из данных зарубежных исследователей о том, что TGF-β принимает участие в процессах ангиогенеза и значительно усиливает секрецию VEGF, а также увеличивает проницаемость сосудистой стенки [13], логичным было бы предположить, что в сыворотке крови детей с развившейся пороговой РН его концентрация будет относительно повышена. Однако полученные нами данные наоборот говорят о тенденции к снижению концентрации TGF-β у детей 3-й группы относительно 2-х других групп, что свидетельствует о том, что роль, а главное механизмы участия TGF-β в процессах нарушения ангиогенеза при РН до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Среди всех провоспалительных цитокинов у 100% детей всех групп определялись только IL-18 и IL-8. При этом показатели концентраций данных цитокинов были выше у детей 3-й группы, и наиболее выраженной эта тенденция была в отношении IL-18.

Известно, что IL-18 – плейотропный провоспалительный цитокин, обладающий выраженной иммунорегуляторной активностью. Кроме того, он способен выступать как в роли ангиогенного, так и в роли ангиостатического фактора и вопрос о его участии в патологической не-

**Средние значения концентрации и частота определения противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей 3-х групп**

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	среднее значение (диапазон), пг/мл	частота определения, %	среднее значение (диапазон), пг/мл	частота определения, %	среднее значение (диапазон), пг/мл	частота определения, %
IL-4	14,27↓ (6,09–25,75)	39	31,11↑ (3,68–37,52)	14↓	24,6 (13,24–49,84)	27
IL-10	25,23 (2,11–61,73)	47	28,3 (0,97–63,84)	45	33,2↑ (6,87–73,45)	45
IL-17	12,65, 116,2, 300,58 (у 3 детей)	13	*(7,16–108,5)	14	20,04, 25,77, 49,84 (у 3 детей)	14

оваскуляризации при различных состояниях остается открытым [14, 15]. В нашей работе, учитывая выявленные корреляционные изменения показателей, можно предположить, что IL-18 выступает в роли синергиста VEGF, проявляя свои проангиогенные свойства.

Следует также отметить повышение частоты обнаружения IL-2, IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$  в группе детей с развившейся пороговой РН, по сравнению с двумя другими группами, а также относительное повышение концентрации IL-5, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  у детей данной группы.

Следует отметить, что противовоспалительные цитокины определялись в сыворотке крови менее чем у половины детей в 3-х группах, причем частота их определения была сравнимой во всех группах (небольшое снижение частоты выявления определялось лишь в отношении IL-4 у детей 2-й группы). Столь низкая частота обнаружения несколько снижает значимость оценки их концентрации; можно лишь говорить о тенденции к ее снижению для IL-4 у детей в 1-й группе и повышению для IL-10 у детей в 3-й группе. Полученная низкая частота обнаружения противовоспалительных цитокинов у всех обследованных недоношенных детей может свидетельствовать о нарушении защитных свойств их иммунологической системы в целом.

### Заключение

Проведено исследование цитокинового статуса большой выборки недоношенных детей ( $n = 80$ ). Выявлено, что в сыворотке крови у всех обследованных детей определяются ростовые факторы VEGF, IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta$  и провоспалительные цитокины IL-18 и IL-8. Отмечена низкая частота выявления противовоспалительных факторов у всех обследованных.

Анализ и сравнение полученных иммунологических показателей в 3-х группах детей в зависимости от развития и характера течения РН выявили тенденцию к превалированию условно «патогенных» цитокинов (ангиогенных, провоспалительных) в сыворотке крови детей с неблагоприятным прогнозом. Особо следует отметить полученные нами данные, касающиеся уровня IGF-II и TGF- $\beta$ , для первого из которых была выявлена четкая тенденция к повышению концентрации у детей с развившейся тяжелой РН, а для второго – к снижению, что свидетельствует о возможной значимой роли этих малоизученных факторов в патогенезе РН. Перспективным представляется изучение их взаимодействия с VEGF в разные фазы развития РН.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Phelps D.L. Retinopathy of prematurity. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2004; 40: 705–14.
2. O'Conner M.T., Vohr B.R., Tucker R., Cashore W. Is retinopathy of prematurity increasing among infants less than 1250 g birth weight? *J. Perinatol.* 2003; 23: 673–8.
3. Sood B.G., Madan A., Saha Sh., Schendel D., Thorsen P., Skogstrand K. et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr. Res.* 2010; 67 (4): 394–400.
4. Silveira R.C., Fortes Filho J.B., Procianny R.S. Assessment of the contribution of cytokine plasma levels to detect retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (3): 1297–301.
5. Villegas-Becerril E., González-Fernández R., Perula-Torres L., Gallardo-Galera J.M. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2006; 81 (11): 641–6.
6. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Скрипец П.П., Дементьева Г.М. Гуморальный иммунный ответ на S-антиген сетчатки у недоношенных детей с ретинопатией недоношенных. *Вестник офтальмологии.* 2003; 1: 20–2.
7. Smith L.E.H. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin. Neonatol.* 2003; 8: 469–73.
8. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоно-

шенных» (Национальный протокол). *Российская педиатрическая офтальмология.* 2015; 1: 54–61.

9. Yalin Imamoglu E., Gunay M., Gursoy T., Imamoglu S., Balci Ekmekci O., Celik G. et al. Effect of laser photocoagulation on plasma levels of VEGF-A, VEGFR-2, and Tie2 in infants with retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2014; 18 (5): 466–70.
10. Hellstrom A., Engstrom E., Hard A.-L. et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003; 112: 1016–20.
11. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 5804–8.
12. Castellon R., Hamdi H.K., Sacerio I., Aoki A.M., Kenney M.C., Ljubimov A.V. Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells. *Exp. Eye. Res.* 2002; 74: 523–35.
13. Wahl S.M. Transforming growth factor-beta: innately bipolar. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19: 55–62.
14. Qiao H., Sonoda K.H., Ikeda Y., Yoshimura T., Hijioka K., Jo Y.J. et al. Interleukin-18 regulates pathological intraocular neovascularization. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81: 1012–21.
15. Altinova A.E., Yetkin I., Akbay E., Bukan N., Arslan M. Serum IL-18 levels in patients with type 1 diabetes: relations to metabolic control and microvascular complications. *Cytokine.* 2008; 42: 217–21.

Поступила 24.08.15

### REFERENCES

1. Phelps D.L. Retinopathy of prematurity. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2004; 40: 705–14.
2. O'Conner M.T., Vohr B.R., Tucker R., Cashore W. Is retinopathy of prematurity increasing among infants less than 1250 g birth weight? *J. Perinatol.* 2003; 23: 673–8.
3. Sood B.G., Madan A., Saha Sh., Schendel D., Thorsen P., Skogstrand K. et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr. Res.* 2010; 67 (4): 394–400.
4. Silveira R.C., Fortes Filho J.B., Procianny R.S. Assessment of the contribution of cytokine plasma levels to detect retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (3): 1297–301.
5. Villegas-Becerril E., González-Fernández R., Perula-Torres L., Gallardo-Galera J.M. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2006; 81 (11): 641–6.
6. Katargina L.A., Slepova O.S., Skripets P.P., Dement'eva G.M. The humoral immune response to the S-antigen of the retina in premature infants with retinopathy of prematurity. *Vestnik oftal'mologii.* 2003; 1: 20–2. (in Russian)
7. Smith L.E.H. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin. Neonatol.* 2003; 8: 469–73.
8. Federal clinical guidelines “Diagnosis, monitoring and treatment of the active phase of retinopathy of prematurity”. (National protocol). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2015; 1: 54–61. (in Russian)
9. Yalin Imamoglu E., Gunay M., Gursoy T., Imamoglu S., Balci Ekmekci O., Celik G. et al. Effect of laser photocoagulation on plasma levels of VEGF-A, VEGFR-2, and Tie2 in infants with retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2014; 18 (5): 466–70.
10. Hellstrom A., Engstrom E., Hard A.-L. et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003; 112: 1016–20.
11. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 5804–8.
12. Castellon R., Hamdi H.K., Sacerio I., Aoki A.M., Kenney M.C., Ljubimov A.V. Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells. *Exp. Eye. Res.* 2002; 74: 523–35.
13. Wahl S.M. Transforming growth factor-beta: innately bipolar. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19: 55–62.
14. Qiao H., Sonoda K.H., Ikeda Y., Yoshimura T., Hijioka K., Jo Y.J. et al. Interleukin-18 regulates pathological intraocular neovascularization. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81: 1012–21.
15. Altinova A.E., Yetkin I., Akbay E., Bukan N., Arslan M. Serum IL-18 levels in patients with type 1 diabetes: relations to metabolic control and microvascular complications. *Cytokine.* 2008; 42: 217–21.