

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КАТАРГИНА Л.А., ОСИПОВА Н.А., 2017

УДК 617.735-007-053.32-092

Катаргина Л.А., Осипова Н.А.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ВАЗОПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

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

Ретинопатия недоношенных на сегодняшний день продолжает занимать одну из лидирующих позиций в структуре детской инвалидности по зрению. Вопрос оптимизации прогнозирования ее течения, ранней диагностики и лечения остается крайне актуальным и неразрывно связан с углублением понимания патогенеза заболевания. Известно, что в основе развития ретинопатии недоношенных лежит нарушение баланса ростовых и иммунологических факторов, контролирующих процесс роста и развития сосудов незрелой ретинальной ткани при преждевременном рождении, которое является результатом многофакторного влияния, включающего как биохимические и иммунологические нарушения гомеостаза ребенка вследствие общесоматической патологии, так и факторы «внешней» среды, в частности воздействие повышенных концентраций кислорода, применяющихся при выхаживании недоношенных детей. Исследованию молекулярных участников патогенеза ретинопатии недоношенных посвящено большое количество работ во всем мире. Для составления данного обзора поиск литературы проводился по базе данных Medline. Наиболее изучена роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в развитии патологической вазопролиферации при ретинопатии недоношенных. Сведения о роли VEGF в патогенезе заболевания легли в основу применения анти-VEGF терапии в клинической практике в лечении определенных форм ретинопатии. Однако сложность и многофакторность патогенеза заболевания, а также необходимость повышения эффективности его лечения и оптимизации скрининга, делает очевидным необходимость поиска других агентов, а также изучения взаимодействия различных факторов в процессах нарушения ангиогенеза сетчатки при ретинопатии недоношенных.

Ключевые слова: обзор; ретинопатия недоношенных; патогенез; факторы роста; цитокины; β-адренорецепторы.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Осипова Н.А. Роль различных регуляторных факторов в патологической вазопролиферации при ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12(3): 145-152. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-145-152>

Для корреспонденции: Осипова Наталья Анатольевна, врач-офтальмолог офтальмологического отделения детской хирургии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. E-mail: natashamma@mail.ru

Katargina L.A., Osipova N.A.

THE ROLE OF VARIOUS REGULATORY FACTORS IN PATHOLOGICAL VASOPROLIFERATION IN THE RETINOPATHY OF PREMATURITY

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health,
Moscow, 105062, Russian Federation

Retinopathy of prematurity continues to occupy one of the leading positions in the structure of vision disability among the children. The problem of optimizing the prognosis of this condition, its early diagnostics, and adequate treatment remains a serious challenge and is inextricably connected with the better understanding of the pathogenesis of this disease. It is known that the mechanism underlying the development of retinopathy of prematurity involves the imbalance between the angiogenic factors controlling the process of growth and development of blood vessels in the immature retinal tissue in the combination with the biochemical and immunological disturbances of homeostasis in the prematurely born infants as a result of systemic somatic pathology and the unfavourable multifactorial influence of the environmental conditions, in the first place the effect of elevated oxygen concentrations used for the nursing the preterm babies. A large number of papers have been devoted to the study of various factors contributing to the development of retinopathy in preterm patients at the molecular level. For the purpose of the present review, the search for the relevant literature was carried out using the Medline database. The role of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the development of pathological vasoproliferation associated with retinopathy of prematurity has been most thoroughly explored. Information about the role of VEGF-A in the pathogenesis of the disease provided the basis for the use of anti-VEGF therapy in the clinical practice for the treatment of certain forms of retinopathy.

However, the complicated and multifactorial character of the pathogenesis of this disease as well as the need for the enhancement of the effectiveness of its treatment and optimization of the screening procedure dictates the necessity of looking for additional approaches to the solution of this problem and of studying the relationships between various factors involved in the disturbance of retinal angiogenesis in the children presenting with retinopathy of prematurity.

Keywords: *literature review; retinopathy of prematurity; pathogenesis; growth factors; beta-adrenoreceptors.*

For citation: Katargina L.A., Osipova N.A. The role of various regulatory factors in pathological vasoproliferation in the retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)* 2017; 12(3): 145-152. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-145-152>

For correspondence: *Osipova Natal'ya Anatol'evna*, ophthalmologist for the Ophthalmological Department of Pediatric Surgery, The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail: natashamma@mail.ru

Contribution: Katargina L.A. – 50%, Osipova N.A. – 50%.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 11 January 2017

Accepted 21 May 2017

Ретинопатия недоношенных (РН) продолжает занимать одну из лидирующих позиций в структуре детской инвалидности по зрению [1, 2]. Вопрос оптимизации прогнозирования ее течения, ранней диагностики и лечения остается крайне актуальным и неразрывно связан с углублением понимания патогенеза заболевания.

Известно, что в основе развития РН лежит дисбаланс регулирующих ретинальный ангиогенез факторов, развивающийся на фоне биохимических и иммунологических нарушений гомеостаза ребенка вследствие общесоматической патологии, а также воздействия факторов «внешней» среды, в частности повышенных концентраций кислорода, применяющихся при выхаживании недоношенных детей, системного применения глюкокортикоидов и др. [3].

Для грамотного построения исследовательских работ, посвященных изучению патогенеза заболевания, и адекватной интерпретации получаемых результатов необходимо помнить об условной двухфазности развития РН, поскольку роль различных факторов, их уровень и взаимодействие в разные периоды заболевания могут значительным образом отличаться, что, в свою очередь, не может не отражаться на стратегии разработки новых подходов к лечению РН. Стандартная схема, объясняющая патогенез РН с позиции динамики содержания ангиогенных факторов, может быть представлена следующим образом. После рождения недоношенный ребенок попадает в условия относительной гипероксии по сравнению с внутриутробной средой, степень которой возрастает в результате проводимой кислородотерапии. При этом, в силу целого ряда особенностей функционирования незрелых сердечно-сосудистой и легочной систем недоношенных детей парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови отличается нестабильностью и широкими колебаниями. В условиях гипероксии происходит снижение экспрессии ангиогенных факторов, приводящее к

развитию первой фазы РН – замедлению или прекращению роста ретинальных сосудов. Последующее повышение метаболических потребностей развивающейся сетчатки и нарастающая относительная гипоксия становятся стимулом к повышенной выработке ангиогенных факторов, что приводит к развитию второй, вазопролиферативной, фазы. Спонтанный регресс заболевания проявляется запустеванием новообразованных сосудов. В случае прогрессирования РН наблюдается прорастание новообразованных сосудов в стекловидное тело (интравитреальная неоваскуляризация), что при отсутствии адекватного и своевременного лечения, либо при агрессивном атипичном течении РН, наблюдающемся у выхаживаемых в современных условиях глубоко недоношенных детей [4,5], является причиной развития отслойки сетчатки и необратимого нарушения зрительных функций, вплоть до слепоты [6,7].

Важно отметить, что процесс ангиогенеза как в период внутриутробного развития организма, так и в постнатальном периоде регулируется сложной системой взаимодействующих ростовых факторов, компонентов межклеточного матрикса, нейроэндокринной системы и цитокинов, причем, последние способны оказывать как анти-, так и проангиогенное действие в зависимости от ткани-мишени, дозы, времени и продолжительности воздействия. Изучение роли различных агентов в инициации нарушения процессов развития сосудов при РН представляет собой перспективное направление исследований, учитывая сложный плейотропный характер их свойств и зачастую противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных [8].

Наиболее изучена роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в развитии патологической вазопролиферации при РН. Доказано, что в период задержки нормального роста сосудов сетчатки, то есть в первую фазу заболевания, определяется

низкий уровень VEGF-A в сыворотке крови и внутриглазных структурах недоношенных детей, в то время как фаза патологической вазопротиферации (вторая фаза) сопровождается его значительным повышением, что дало патогенетическое обоснование возможности применения анти-VEGF препаратов в лечении определенных форм РН во вторую фазу заболевания [9,10].

IGF-1 является мощным фактором роста плода во внутриутробном периоде, поступая от матери через плаценту и амниотическую жидкость [11]. Имеются работы, в которых показано, что низкий уровень IGF-1 в течение первых недель и месяцев после рождения тесно коррелирует с дальнейшим развитием тяжелых форм РН, что нашло свое отражение в создании алгоритма WIN-ROP (weight, IGF-I, neonatal, ROP) для прогнозирования течения заболевания [12]. Также было показано, что во вторую фазу РН IGF-1 стимулирует развивающуюся неоваскуляризацию, действуя как фактор амплификации для VEGF [7]. У IGF-1-нокаутированных мышей отмечается значительная задержка развития сетчатки, несмотря на нормальный уровень VEGF [13]. Более того, у пациентов с генетическим нарушением продукции IGF-1 наблюдается замедление ретинальной васкуляризации [14], которое не нивелируется введением VEGF, а у недоношенных детей, у которых наблюдается быстрое повышение уровня IGF-1 (после снижения при рождении), не отмечается развития РН. На основании имеющихся данных было высказано предположение о том, что применение рекомбинантного человеческого IGF-1 (rhIGF-1) в период первой фазы РН может уменьшать степень последующей неоваскуляризации [7, 15].

В связи с описанными свойствами IGF-1, внимание ученых обратил на себя гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF) – цитокин, увеличивающий количество лейкоцитов, который способен также повышать уровень IGF-1 [16]. В ряде работ было показано, что GCSF может вызывать развитие кровеносных сосудов в ишемизированной сетчатке без какого-либо отрицательного влияния на уровень и свойства VEGF [17–19]. В ретроспективном обзоре историй болезни недоношенных детей, которые получали GCSF, R. Bhole с коллегами [17] сообщили о том, что частота развития пороговой стадии РН, требующей проведения лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки, у детей, получавших GCSF, была ниже по сравнению с детьми, не получавших указанное лечение, однако наблюдаемые различия не были статистически достоверными. Потенциальная роль GCSF в профилактике РН безусловно требует дальнейшего изучения в плане оценки дозировки, побочных эффектов и безопасности его применения.

К широко изучаемым ангиогенным факторам относится также гипоксией индуцированный фактор HIF-1. Важнейшим свойством HIF-1 является

способность к опосредованию транскрипции VEGF. Экспрессия HIF-1a снижается в условиях гипероксии и повышается при возврате в условия нормоксии, что коррелирует с экспрессией VEGF. В период внутриутробного развития низкие концентрации кислорода подавляют активность пролилгидроксилазы, инактивирующей HIF-1a, одновременно увеличивая локальный уровень HIF-1a и VEGF, что, в свою очередь, способствует нормальному васкулогенезу [20]. Вероятно, снижение HIF-1 может играть одну из ключевых ролей в иницировании и развитии первой фазы РН, тогда как повышение может иметь важное значение для второй фазы заболевания. Блокирование активности HIF-1a или его экспрессии путем применения методов генной инженерии или медикаментозных препаратов именно во вторую фазу РН может представлять собой новую терапевтическую стратегию [21,22].

Сегодня в литературе широко обсуждается роль трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в развитии целого ряда патологий человека. Данный фактор представляет собой полифункциональный цитокин. Его свойства в значительной степени зависят от взаимодействия с другими цитокинами и биологически активными молекулами в определенных тканях и органах. Мнения о его роли в регуляции ангиогенеза противоречивы. В серии исследований было продемонстрировано, что в низкой концентрации TGF- β 1 способствует пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, однако в высокой концентрации оказывает ингибирующий эффект на данные процессы [23]. В одной из работ на мышинной модели кислород-индуцированной ретинопатии (КИР) было показано, что плацентарные мезенхимальные стволовые клетки при интраперитонеальном введении мигрируют в сетчатку и предотвращают развитие избыточной неоваскуляризации путем экспрессии TGF- β 1 [24]. Вместе с тем, другие исследователи выявили, что сывороточная концентрация TGF- β 1 может быть одним из дополнительных прогностических параметров развития другого вазопротиферативного заболевания сетчатки – диабетической ретинопатии у несовершеннолетних пациентов с сахарным диабетом 1 типа [25]. В работе, посвященной изучению иммунопатогенеза РН, было показано, что низкие значения концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови недоношенных детей до развития заболевания являются прогностически неблагоприятными в плане последующего развития тяжелой РН. При этом в процессе развития РН TGF- β 1, тесно взаимодействуя с VEGF-A, проявляет проангиогенные свойства: относительный «недостаток» его концентрации на доклинической стадии заболевания, вероятно, способствует продлению периода существования аваскулярных зон сетчатки у детей с развивающейся впоследствии тяжелой РН, а последующая односторонность изменений его

концентрации с изменениями уровня VEGF-A может указывать на синергичный характер участия данных ростовых факторов в процессе патологической вазопротиферации при РН. Определение точного механизма выявленного взаимодействия TGF- β 1 и VEGF-A требует проведения дальнейших исследований [3].

Предметом ряда исследований, посвященных изучению патогенеза РН, явился также плацентарный фактор роста (PlGF). Данный фактор играет важную роль в обеспечении хемотаксиса моноцитов, развитии коллатеральных сосудов, патофизиологической неоваскуляризации у взрослых и в пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [26]. Он также выступает в качестве важного кофактора при развитии неоваскуляризации сетчатки путем увеличения активности и экспрессии VEGF [27, 28]. Точный механизм влияния PlGF на процесс ангиогенеза до сих пор не ясен. В серии исследований было показано, что VEGF и PlGF образуют гетеродимер, который активирует рецептор VEGF FLT-1, что приводит к индукции ангиогенеза [29, 30]. Другие исследователи утверждают, что PlGF димеризуется с VEGF, приводя к ограничению связывания последнего с рецептором KDR [31, 32], тем самым снижая миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов, индуцированную VEGF. Однако еще в одной работе было показано, что связывание PlGF с рецептором FLT-1 повышает уровень циркулирующего VEGF, доступного для активации рецептора KDR [33, 34]. Описано повышение уровня PlGF в процессе ангиогенеза [34, 35]. S.C. Shih с коллегами [36] на модели КИР выявили антиапоптозную активность PlGF в отношении эндотелиальных клеток в условиях гипероксии. Н. Акрами и соавт. [37] показали, что PlGF действует как проангиогенный фактор для ретинальных эндотелиальных клеток. Авторы предположили, что подавление гена PlGF может уменьшать патологический ангиогенез, что потенциально отрывает новый терапевтический подход в лечении глазных неоваскулярных заболеваний.

Активно обсуждается роль эритропоэтина (Еро) в развитии патологической вазопротиферации при РН. Есть работы, в которых было продемонстрировано, что экспрессия Еро увеличивается в условиях ишемии, а его ингибирование уменьшает ретинальный кислород-индуцированный ангиогенез. D. Watanabe и соавт. [38] наблюдали повышенный уровень Еро в стекловидном теле пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению со здоровыми людьми. Механизмы, с помощью которых Еро индуцирует ангиогенез, изучены не полностью. В одной из работ были получены данные о том, что уровень Еро в стекловидном теле был выше, чем витреальный уровень VEGF и уровень Еро в сыворотке крови, демонстрируя, что увеличение Еро не связано с VEGF и синтез Еро способен осуществляться в ткани сетчатки. Есть свидетельства

того, что он увеличивает производство NO путем прямой стимуляции эндотелиальной синтазы NO (eNOS), а также путем стимуляции пролиферации, дифференцировки, мобилизации и адгезии эндотелиальных клеток-предшественников [39–41]. J. Chen с коллегами [42] изучали роль Еро в разные фазы КИР и обнаружили, что дефицит Еро во время первой фазы ретинопатии способствует развитию болезни и его введение предотвращает потерю сосудов и развитие ишемии на этом этапе. Эти результаты позволили авторам предположить, что лечение пациентов на ранней стадии ретинопатии может сократить степень и последствия последующей неоваскуляризации сетчатки, в то время как его применение на поздних стадиях может усугубить течение заболевания вследствие увеличения пролиферации эндотелиальных клеток. Вместе с тем, мета-анализ, проведенный S.M. Aher и A. Ohlsson [43], показал увеличение частоты развития III стадии РН у пациентов, которые получали рекомбинантный человеческий Еро, по сравнению с контрольной группой пациентов, и увеличение частоты развития всех стадий в случае начала терапии в течение первых 8 дней жизни. Однако в другом ретроспективном анализе, проведенном J. Figueras-Aloy и соавт. [44] на 718 детях, рожденных с очень низкой массой тела, было показано, что раннее использование Еро не повышает риск развития тяжелой РН. Авторы заключили, что тяжелое течение РН было в большей степени обусловлено более низкой массой тела и гестационным возрастом при рождении.

Интересным представляется изучение роли β -адренергических рецепторов (β -АР) в развитии РН. Известно, что β -АР широко экспрессируются в эндотелиальных клетках сосудов [45] и могут участвовать в регуляции неоангиогенеза в условиях хронической ишемии. Взаимосвязь между адренергической системой и ангиогенезом подтверждается рядом исследований, в которых норадреналин способствует опухолевой прогрессии путем повышения уровня VEGF [46, 47]. Высказано предположение, что повышенная экспрессия VEGF во вторую фазу развития РН индуцируется посредством стимуляции β -АР, что, в свою очередь, позволяет рассматривать β -блокаторы в качестве перспективных агентов в лечении РН [48]. Однако данные о роли β -АР в патогенезе различных видов пролиферативных ретинопатий достаточно противоречивы. Так, например, было показано, что агонист β -АР изопротеренол в хориоидальных эндотелиальных клетках повышает уровень факторов роста, вовлеченных в патогенез глазных заболеваний [49]. В другой работе сообщалось, что изопротеренол ингибирует диабетические изменения в сетчатке крыс, подтверждая, что потеря функции β -АР может быть ключевым фактором развития ранней диабетической ретинопатии [50]. На мышинной модели КИР наблюда-

ли, что применение изопротеренола приводило к снижению уровня VEGF и торможению образования неоваскулярных пучков [51]. В то же время, другими исследователями было показано, что β -адреноблокатор пропранолол не влияет на уровень VEGF в сетчатке крыс с диабетической ретинопатией [52]. Одновременно с этим, еще одна группа ученых при применении антагониста β -АР тимолола в сетчатке крысят с КИР наблюдала снижение VEGF параллельно со снижением тяжести КИР [53]. В 2010 году было начато пилотное рандомизированное исследование эффективности применения пропранолола в профилактике прогрессирования РН [48]. Результаты этого исследования могут открыть новые возможности лечения и профилактики РН и других пролиферативных ретинопатий.

Помимо перечисленных, наиболее изученных факторов, предметом многочисленных исследований этиопатогенетических основ развития РН являются фактор роста пигментного эпителия (PEDF), семафорин, нейропилин, простагландин E2, аденозин, грелин, фосфолипаза A2, JAK/STAT сигнальный путь, ингибитор активатора плазминогена-1, НАДФ-оксидаза, кавеолин-, оксид азота, апелин, фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста гепатоцитов и другие биологически активные молекулы [54].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли нарушений иммунологического статуса недоношенных детей в этиопатогенезе РН. Активно изучается вклад воспаления в развитии заболевания, учитывая инфекционную отягощенность общесоматического статуса данной категории детей. Было показано, что сепсис часто сопровождается гипотензией, приводящей к снижению тканевой перфузии, что стимулирует высвобождение ангиогенных факторов в ответ на гипоксический стресс. О. Dammann с коллегами [55] показали, что многочисленные точки воздействия перинатального воспаления и инфекции могут способствовать значительному возрастанию риска РН. М. Chen и соавт. [56] подтвердили, что неонатальный сепсис, воздействие кислорода и малый гестационный возраст оказывают мультипликативный эффект на развитие РН.

Логичным продолжением данного направления исследований стало изучение роли про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе РН. Так, в одной из работ было показано, что существует взаимосвязь между высоким уровнем IL-6, IL-8 и TNF- α в плазме крови в первые дни жизни младенцев с дальнейшим развитием тяжелых форм РН [57]. Также было продемонстрировано, что уровень целого ряда цитокинов, измеренный в динамике в течение первых трех недель после рождения, значительно отличается у недоношенных детей с разными типами РН, подтверждая,

что перинатальное воспаление может являться фактором, опосредующим патогенез РН [58]. Другие исследователи на доклинической стадии РН выявили превалирование провоспалительных факторов в сыворотке крови детей с развившейся впоследствии «пороговой» стадией РН по сравнению с детьми в группе без РН или с РН с самопроизвольным регрессом. У детей данной группы была выявлена тенденция к повышению в сыворотке крови уровня ростовых факторов VEGF и IGF-II, провоспалительных цитокинов IL-18, IL-8, IL-5, IL-1 β , TNF- α с одновременной тенденцией к более частому обнаружению провоспалительных цитокинов IL-2, IL-1 β , а также IFN- α [8]. Однако в целом ряде работ не обнаружена взаимосвязь изменений цитокинового статуса с развитием РН, и роль цитокинов в патогенезе заболевания остается до конца невыясненной и требует дальнейшего исследования. Так, Т. Sato с коллегами [59] проанализировали уровень цитокинов в стекловидном теле 19 пациентов с IV стадией РН и пришли к выводу, что уровень VEGF в значительно большей степени коррелирует с сосудистой активностью в глазах детей с РН, чем про- и противовоспалительные цитокины.

Изучается также роль нарушений клеточного звена иммунной системы в нарушениях ангиогенеза сетчатки при РН. В одной из работ отношение нейтрофилы/лимфоциты в сыворотке крови недоношенных детей, взятой в течение первых 24 часов жизни, было достоверно выше у детей с развившейся впоследствии РН. При этом в данной группе детей определялось достоверно более низкое количество лимфоцитов и в мультивариантном анализе данный показатель явился независимым фактором риска развития заболевания [60].

Предметом исследований является также роль аутоиммунных реакций в развитии РН, а также значимость оценки уровня аутоиммунизации в прогнозировании течения РН. Описана взаимосвязь определенного специфического гуморального ответа на S-антиген сетчатки с развитием заболевания. Пик IgM-антител был обнаружен у младенцев группы риска развития РН на доклинической стадии, что коррелировало с плохим прогнозом развития заболевания. Было продемонстрировано, что показатель относительной плотности антител класса IgG и IgM к S-антигену сетчатки $> 0,1$ при иммуноферментном анализе сыворотки крови недоношенных детей в сроки 29–40 недель постконцептуального возраста позволяет прогнозировать развитие РН [61].

Завершая анализ данных литературы о роли различных ангиогенных агентов в патогенезе РН, следует еще раз подчеркнуть важность проведения подобных исследований в открытии новых терапевтических возможностей для профилактики и лечения данного заболевания. Кроме того, данное направление научного поиска может стать

основой совершенствования существующего протокола скрининга РН, делая ставку на возможность использования определенных лабораторных тестов, что позволит снизить частоту офтальмологических осмотров, оказывающих стрессовое действие на детей и сопряженных с рядом возможных осложнений в связи с развитием окуло-кардиальных и окуло-пульмональных рефлексов.

Долевое участие авторов: Катаргина Л.А. – 50%; Осипова Н.А. – 50%.
Финансирование. Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л. А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2012; (1): 5–7.
2. Gilbert C. Retinopathy of prematurity as of blindness worldwide and babies at risk. In: *III World Retinopathy of Prematurity Congress: Abstract Book*. Shanghai; 2012: 36.
3. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Новые аспекты иммунопатогенеза ретинопатии недоношенных: роль TGF- β 1 и IGF-II в нарушениях процесса васкуляризации сетчатки. *Росс. офтальмол. журнал.* 2017; (1): 20–6.
4. Коголева Л.В. Клинико-функциональное состояние глаз у глубоко недоношенных детей в отдаленный период. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2014; 9(3): 14–20.
5. Matta N., Young D., Boulton R., Mactier H. Survival of extremely preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonat. Ed.* 2010; 95(2): 151–2.
6. Hartnett M.E., Penn J.S. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(26): 2515–26.
7. Smith L. E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm. IGF Res.* 2004; 14(Suppl. 6): 140–4.
8. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Роль системного дисбаланса цитокинов в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2015; (4): 16–20.
9. Chen J., Stahl A., Hellstrom A., Smith L.E. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23(2): 173–178.
10. Mutlu F.M., Sarici S.U. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6(2): 228–36.
11. Langford K., Nicolaides K., Miell J.P. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum. Reprod.* 1998; 13(5): 1389–93.
12. Hellström A., Engström E., Hard A.L., Albertsson-Wikland K., Carlsson B., Niklasson A. 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(5): 1016–20.
13. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M., Engstrom E., Hard A.L., Liu J.L. 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(10): 5804–8.
14. Hellström A., Carlsson B., Niklasson A., Segnestam K., Boguszewski M., de Lacerda L. et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3413–6.
15. Vanhaesebrouck S., Daniels H., Moons L. et al. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. *Pediatr. Res.* 2009; 65: 307–10.
16. Capoluongo E., Vento G., Ameglio F., Lulli P., Matassa P.G., Carozza C. et al. Increased levels of IGF-1 and beta2-microglobulin in epithelial lining fluid of preterm newborns developing chronic lung disease, effects of rhG-CSF. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006; 19(1): 57–66.
17. Bhola R., Purkiss T., Hunter S., Stewart D., Rychwalski P.J. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2009; 13(5): 450–3.
18. Niranjan H.S., Benakappa N., Reddy K.B., Nanda S., Kamath M.V. Retinopathy of prematurity-promising newer modalities of treatment. *Indian Pediatr.* 2012; 49(2): 139–43.
19. Takahashi T., Kalka C., Masuda H., Chen D., Silver M., Kearney M. et al. Ischemia and cytokine-induced mobilization of bone marrow derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat. Med.* 1999; 5(4): 434–8.
20. Ozaki H., Yu A.Y., Della N. et al. Hypoxia-inducible factor 1a is increased in ischemic retina: Temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 182–9.
21. Kim J.H., Kim J.H., Yu Y.S. et al. Deguelin inhibits retinal neovascularization by down-regulation of HIF-1alpha in oxygen-induced retinopathy. *J. Cell Mol. Med.* 2008; 12: 2407–15.
22. Xia Y., Choi H.K., Lee K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; 49: 24–40.
23. Blobe G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1350–8.
24. Kim K.S., Park J.M., Kong T. et al. Retinal angiogenesis effects of TGF- β 1 and paracrine factors secreted from human placental stem cells in response to a pathological environment. *Cell. Transplant.* 2016; 25 (6): 1145–57.
25. Zorena K., Malinowska E., Raczynska D. et al. Serum concentrations of transforming growth factor-beta 1 in predicting the occurrence of diabetic retinopathy in juvenile patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabet. Res.* 2013; Article ID 614908.
26. Rakic J.M., Lambert V., Devy L. et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 3186–93.
27. Luttun A., Tjwa M., Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 979: 80–93.
28. Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. VEGF-A164 / 165 and PlGF. Roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2003; 13: 169–75.
29. Michels S., Schmidt-Erfurth U., Rosenfeld P.J. Promising new treatments for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin. Invest. Drugs.* 2006; 15: 779–93.
30. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci. Signal.* 2009; 2: 1–11.
31. Cao Y., Chen H., Zhou L. et al. Heterodimers of placenta growth factor / vascular endothelial growth factor: endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1 / KDR. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 3154–62.
32. Cunningham S.A., Tran T.M., Arrate M.P. et al. Characterization of vascular endothelial cell growth factor interactions with the kinase insert domain-containing receptor tyrosine kinase: a real time kinetic study. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 18421–7.
33. Park J.E., Chen H.H., Winer J. et al. Placenta growth factor: potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flt-1 / KDR. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 25646–54.
34. Carmeliet P., Moons L., Luttun A. et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.* 2001; 7: 575–83.
35. Khaliq A., Foreman D., Ahmed A. et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab. Invest.* 1998; 78: 109–16.
36. Shih S.C., Ju M., Liu N. et al. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 50–7.
37. Akrami H., Soheili Z.S., Sadeghizadeh M. et al. PlGF gene knockdown in human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249: 537–46.
38. Watanabe D., Suzuma K., Matsui S. et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 782–92.
39. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R. et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood.* 2003; 102: 1340–6.

40. Beleslin-Cokic B.B., Cokic V.P., Yu X. et al. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood*. 2004; 104: 2073–80.
41. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer P. et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2018–27.
42. Chen J., Connor K.M., Aderman C.M. et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 526–33.
43. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and / or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD004865.
44. Figueras-Aloy J., Alvarez-Dominguez E., Morales-Ballus M. et al. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An. Pediatr. (Barc.)*. 2010; 73: 327–33.
45. Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53: 319–56.
46. Guo K., Ma Q., Wang L. et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol. Rep.* 2009; 22: 825–30.
47. Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L. et al. Norepinephrine up-regulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23: 267–75.
48. Filippi L., Cavallaro G., Fiorini P. et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 83.
49. Steinle J.J., Cappocia F.C. Jr., Jiang Y. Beta-adrenergic receptor regulation of growth factor protein levels in human choroidal endothelial cells. *Growth Factors*. 2008; 26(6): 325–30.
50. Jiang Y., Walker R.J., Kern T.S. et al. Application of isoproterenol inhibits diabetic-like changes in the rat retina. *Exp. Eye Res.* 2010; 91: 171–9.
51. Dal Monte M., Martini D., Latina V. et al. Beta-adrenoreceptor (b-AR) agonism influences retinal responses to hypoxia in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 2181–92.
52. Zheng Z., Chen H., Xu X. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. *Exp. Eye Res.* 2007; 84: 745–52.
53. Ricci B., Ricci F., Maggiano N. Oxygen-induced retinopathy in the newborn rat: morphological and immunohistological findings in animals treated with topical timolol maleate. *Ophthalmologica*. 2000; 214: 136–9.
54. Катаргина Л.А., Осипова Н.А. Основные принципы экспериментального моделирования ретинопатии недоношенных на животных. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2014; (1): 56–60.
55. Dammann O., Leviton A. Inflammation, brain damage and visual dysfunction in preterm infants. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2006; 11: 363–8.
56. Chen M., Citil A., McCabe F., Leicht K.M., Fiascone J., Dammann C.E. et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2010; 99: 125–32.
57. 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.
58. 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.
59. Sato T., Kusaka S., Shimojo H., Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009; 116: 2165–9.
60. Kurtul B.E., Kabatas E.U., Zenciroglu A., Ozer P.A., Ertugrul G.T., Beken S. et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J. AAPOS*. 2015; 19(4): 327–31.
61. Катаргина Л. А., Слепова О. С., Скрипец П. П., Дементьева Г. М., Черноног И. Н., Каламкар Г. Р. Гуморальный иммунный ответ на S-антиген сетчатки у недоношенных детей и его роль в развитии и течении ретинопатии недоношенных. *Вестн. офтальмол.* 2003; 119(1): 20–2.

REFERENCES

1. Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, state of the art and objectives of the organization of eye care in preterm infants in the Russian Federation. *Ros. pediatr. oftal'mol.* 2012; (1): 5–7 (in Russian).
2. Gilbert C. Retinopathy of prematurity as of blindness worldwide and babies at risk. In: *III World Retinopathy of Prematurity Congress: Abstract Book*. Shanghai; 2012: 36.
3. Katargina L.A., Slepova O.S., Demchenko E.N., Osipova N.A. New aspects of immunopathogenesis of retinopathy of prematurity: the role of TGF- β 1 and IGF-II in pathological vascularization of the retina. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2017; (1): 20–6 (in Russian).
4. Kogoleva L.V. Clinical and functional eye's parameters in extremely low birth weight patients with retinopathy of prematurity. *Ros. pediatr. oftal'mol.* 2014; 9(3): 14–20 (in Russian).
5. Matta N., Young D., Boulton R., Mactier H. Survival of extremely preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonat. Ed.* 2010; 95(2): 151–2.
6. Hartnett M.E., Penn J.S. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(26): 2515–26.
7. Smith L. E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm. IGF Res.* 2004; 14(Suppl. 6): 140–4.
8. 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. *Ros. pediatr. oftal'mol.* 2015; 4: 16–20 (in Russian).
9. Chen J., Stahl A., Hellstrom A., Smith L.E. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23(2): 173–178.
10. Mutlu F.M., Sarici S.U. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6(2): 228–36.
11. Langford K., Nicolaides K., Miell J.P. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum. Reprod.* 1998; 13(5): 1389–93.
12. Hellström A., Engström E., Hard A.L., Albertsson-Wikland K., Carlsson B., Niklasson A. 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(5): 1016–20.
13. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M., Engstrom E., Hard A.L., Liu J.L. 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(10): 5804–8.
14. Hellström A., Carlsson B., Niklasson A., Segnestam K., Boguszewski M., de Lacerda L. et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3413–6.
15. Vanhaesebrouck S., Daniels H., Moons L. et al. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. *Pediatr. Res.* 2009; 65: 307–10.
16. Capoluongo E., Vento G., Ameglio F., Lulli P., Matassa P.G., Carrozza C. et al. Increased levels of IGF-I and beta2-microglobulin in epithelial lining fluid of preterm newborns developing chronic lung disease, effects of rhG-CSF. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006; 19(1): 57–66.
17. Bhola R., Purkiss T., Hunter S., Stewart D., Rychwalski P.J. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J. AAPOS*. 2009; 13(5): 450–3.
18. Niranjani H.S., Benakappa N., Reddy K.B., Nanda S., Kamath M.V. Retinopathy of prematurity-promising newer modalities of treatment. *Indian Pediatr.* 2012; 49(2): 139–43.
19. Takahashi T., Kalka C., Masuda H., Chen D., Silver M., Kearney M. et al. Ischemia and cytokine-induced mobilization of bone marrow derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat. Med.* 1999; 5(4): 434–8.

20. Ozaki H., Yu A.Y., Della N. et al. Hypoxia-inducible factor 1a is increased in ischemic retina: Temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 182–9.
21. Kim J.H., Kim J.H., Yu Y.S. et al. Deguelin inhibits retinal neovascularization by down-regulation of HIF-1alpha in oxygen-induced retinopathy. *J. Cell Mol. Med.* 2008; 12: 2407–15.
22. Xia Y., Choi H.K., Lee K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; 49: 24–40.
23. Blobel G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1350–8.
24. Kim K.S., Park J.M., Kong T. et al. Retinal angiogenesis effects of TGF- β 1 and paracrine factors secreted from human placental stem cells in response to a pathological environment. *Cell. Transplant.* 2016; 25 (6): 1145–57.
25. Zorena K., Malinowska E., Raczynska D. et al. Serum concentrations of transforming growth factor-beta 1 in predicting the occurrence of diabetic retinopathy in juvenile patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabet. Res.* 2013; Article ID 614908.
26. Rakic J.M., Lambert V., Devy L. et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 3186–93.
27. Luttun A., Tjwa M., Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 979: 80–93.
28. Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. VEGF-A164 / 165 and PlGF. Roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2003; 13: 169–75.
29. Michels S., Schmidt-Erfurth U., Rosenfeld P.J. Promising new treatments for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin. Invest. Drugs.* 2006; 15: 779–93.
30. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci. Signal.* 2009; 2: 1–11.
31. Cao Y., Chen H., Zhou L. et al. Heterodimers of placenta growth factor / vascular endothelial growth factor: endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1 / KDR. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 3154–62.
32. Cunningham S.A., Tran T.M., Arrate M.P. et al. Characterization of vascular endothelial cell growth factor interactions with the kinase insert domain-containing receptor tyrosine kinase: a real time kinetic study. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 18421–7.
33. Park J.E., Chen H.H., Winer J. et al. Placenta growth factor: potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flt-1 / KDR. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 25646–54.
34. Carmeliet P., Moons L., Luttun A. et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.* 2001; 7: 575–83.
35. Khaliq A., Foreman D., Ahmed A. et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab. Invest.* 1998; 78: 109–16.
36. Shih S.C., Ju M., Liu N. et al. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 50–7.
37. Akrami H., Soheili Z.S., Sadeghizadeh M. et al. PlGF gene knockdown in human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249: 537–46.
38. Watanabe D., Suzuma K., Matsui S. et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 782–92.
39. Heesch C., Aicher C., Lehmann R. et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood.* 2003; 102: 1340–6.
40. Beleslin-Cokic B.B., Cokic V.P., Yu X. et al. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood.* 2004; 104: 2073–80.
41. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer P. et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2018–27.
42. Chen J., Connor K.M., Aderman C.M. et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 526–33.
43. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and / or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD004865.
44. Figueras-Aloy J., Alvarez-Dominguez E., Morales-Ballus M. et al. Early administration of erythropoietin in the extreme prematurity, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An. Pediatr. (Barc.)* 2010; 73: 327–33.
45. Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53: 319–56.
46. Guo K., Ma Q., Wang L. et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol. Rep.* 2009; 22: 825–30.
47. Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L. et al. Norepinephrine up-regulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23: 267–75.
48. Filippi L., Cavallaro G., Fiorini P. et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 83.
49. Steinle J.J., Cappocia F.C. Jr., Jiang Y. Beta-adrenergic receptor regulation of growth factor protein levels in human choroidal endothelial cells. *Growth Factors.* 2008; 26(6): 325–30.
50. Jiang Y., Walker R.J., Kern T.S. et al. Application of isoproterenol inhibits diabetic-like changes in the rat retina. *Exp. Eye Res.* 2010; 91: 171–9.
51. Dal Monte M., Martini D., Latina V. et al. Beta-adrenoreceptor (b-AR) agonism influences retinal responses to hypoxia in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 2181–92.
52. Zheng Z., Chen H., Xu X. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. *Exp. Eye Res.* 2007; 84: 745–52.
53. Ricci B., Ricci F., Maggiano N. Oxygen-induced retinopathy in the newborn rat: morphological and immunohistological findings in animals treated with topical timolol maleate. *Ophthalmologica.* 2000; 214: 136–9.
54. Katargina L.A., Osipova N.A. The basic strategy of development an animal model of retinopathy of prematurity. *Ros. pediatr. oftal'mol.* 2014; (1): 56–60. (in Russian)
55. Dammann O., Leviton A. Inflammation, brain damage and visual dysfunction in preterm infants. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2006; 11: 363–8.
56. Chen M., Citil A., McCabe F., Leicht K.M., Fiascone J., Dammann C.E. et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2010; 99: 125–32.
57. 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.
58. 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.
59. Sato T., Kusaka S., Shimojo H., Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2009; 116: 2165–9.
60. Kurtul B.E., Kabatas E.U., Zenciroglu A., Ozer P.A., Ertugrul G.T., Beken S. et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2015; 19(4): 327–31.
61. Katargina L.A., Slepova O.S., Skripets P.P., Dement'eva G.M., Chernonog I.N., Kalamkarov G.R. Humoral immune response to the retinal s-antigen in premature babies and its role in the development and course of retinopathy in such babies. *Vestn. oftal'mol.* 2003; 119(1): 20–2 (in Russian).

Поступила 11.01.2017

Принята в печать 21.05.2017