

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.16-031:611.843]-053.32:615.31:547.333

Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю.

РОЛЬ МОНОАМИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

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

Ретинопатия недоношенных остается одной из ведущих причин слепоты в детском возрасте, несмотря на совершенствование схем выхаживания новорожденных, разработку и внедрение стандартов диагностики и лечения данной патологии. Доказана патогенетическая роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в нарушении процесса нормального ангиогенеза сетчатки и развитии ретинопатии недоношенных. Продолжается поиск других значимых вазопротрофических факторов и путей воздействия на них. В обзоре представлены современные данные о роли моноаминов в регуляции ангиогенеза и обсуждаются перспективы изучения их роли в патогенезе ретинопатии недоношенных для поиска новых методов диагностики, прогнозирования и лечения заболевания. Для составления данного обзора поиск литературы проводился по базе данных Medline.

Ключевые слова: обзор литературы; ангиогенез; ретинопатия недоношенных; моноамины.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Роль моноаминов в регуляции ангиогенеза и перспективы их применения при ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(2): 76-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80>

Для корреспонденции: Панова Анна Юрьевна, аспирант отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. E-mail annie_panova18@mail.ru

Katargina L.A., Denisova E.V., Osipova N.A., Panova A.Y.

THE ROLE OF MONOAMINES IN REGULATION OF ANGIOGENESIS AND PROSPECTS OF THEIR APPLICATION IN RETINOPATHY OF PREMATURITY

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

Retinopathy of prematurity is the main cause of visual impairment and blindness in infants with low birth weight and preterm gestational age, in spite of the achievements in neonatology and wide applying of diagnostic and treatment guidelines. The pathogenetic role of VEGF is determined in course of normal angiogenesis and in retinopathy of prematurity. Scientists continue the search of another significant vasoproliferative factors and methods how to inhibit them. This review is devoted to monoamines' role in angiogenesis. The search for the relevant literature was carried out using the Medline database.

Keywords: review; angiogenesis; retinopathy of prematurity; monoamines.

For citation: Katargina L.A., Denisova E.V., Osipova N.A., Panova A.Y. The role of monoamines in regulation of angiogenesis and prospects of their application in retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)*. 2018; 13(2): 76-80. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80>

For correspondence: Anna Panova, PhD student of the Ophthalmological Department of Pediatric Surgery, The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail annie_panova18@mail.ru

Contribution: Katargina L.A. – 25%; Denisova E.V. – 25%; Osipova N.A. – 25%; Panova A.U. – 25%.

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 05 April 2018

Accepted 23 April 2018

В связи с переходом РФ на международные стандарты выхаживания новорожденных (масса тела при рождении от 500 г и срок гестации от 22 недель) в последние годы повысилась выживаемость новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, и чаще стали выявляться и патологические состояния, характерные для данной группы пациентов. К числу таких состояний относится ретинопатия недоношенных (РН), которая остается одной из ведущих причин слепоты в детском возрасте, несмотря на совершенствование схем выхаживания новорожденных, разработку и активное применение стандартов диагностики и лечения данной патологии [1–3].

На сегодняшний день методами лечения активной прогрессирующей РН являются лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки и анти-VEGF терапия. Периферическая лазеркоагуляция сетчатки на протяжении многих лет считается «золотым стандартом» лечения РН. В зависимости от локализации и степени активности заболевания, эффективность лазеркоагуляции составляет 65–98 % [4, 5]. Однако лазеркоагуляция недостаточно эффективна при наиболее тяжелой РН – 1-й зоны и задней агрессивной РН, при которой регресса заболевания удается добиться в 50–78% случаев [6].

В последние годы для лечения тяжелой РН активно проводятся исследования эффективности ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что патогенетически оправданно, учитывая доказанную роль VEGF в нарушении процесса нормального ангиогенеза сетчатки и развитии РН [7]. По данным литературы, эффективность анти-VEGF терапии при РН 1-й зоны и задней агрессивной РН, варьирует от 50 до 100%, что может быть связано с отличием исходного состояния глаз, применяемых препаратов (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт), доз и схем введения. Недостаточно изученным остается вопрос о безопасности даже кратковременного системного ингибирования VEGF для развития недоношенного ребенка [6, 8–10].

В то же время регуляция ангиогенеза, как в период внутриутробного развития организма, так и в постнатальном периоде, очевидно, не ограничена VEGF, а осуществляется сложной системой взаимодействующих ростовых факторов, цитокинов, компонентов межклеточного матрикса и нейроэндокринной системы. 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. В частности, активно изуча-

ется роль нарушений иммунологического статуса недоношенных детей в этиопатогенезе РН, включая анализ клеточного звена иммунной системы [11], содержания ростовых факторов, про- и противовоспалительных цитокинов на разных стадиях РН. Получены данные, о проангиогенных свойствах инсулиноподобных факторов роста (IGF-1, IGF-2) и трансформирующего фактора роста- β 1 [12–15].

Сравнительно недавно предметом изучения стала роль моноаминов в регуляции ангиогенеза. К моноаминам, синтезируемым специфическими нейронами головного мозга, относятся катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин) и серотонин. Помимо головного мозга, моноамины синтезируются также в периферических органах и клетках, таких как мозговое вещество надпочечников, энтерохромафинные клетки кишечника, тромбоциты и лимфоциты. Описан синтез дофамина в сетчатке специализированными амакриновыми клетками [16, 17].

В процессе онтогенеза гипоталамические нейроморфогены, сигнальные молекулы (в частности, моноаминергические соединения) и гормоны эндокринных желез контролируют не столько функциональную активность органов-мишеней, сколько их развитие. Только после окончательной дифференцировки нейронов и установления синаптической нейротрансмиссии мозг берет под свой контроль гипофиз, а через него и все остальные эндокринные железы [18, 19].

В аспекте анализа про- и антиангиогенных свойств изучается влияние моноаминов на уровень и функцию VEGF. Ряд работ посвящен роли моноаминов при злокачественных новообразованиях. Так, было показано, что эндогенный дофамин является ингибитором ангиогенеза опухоли [20]. Пересечение периферических дофаминергических нервов, напротив, значительно усиливает ангиогенез, проницаемость микрососудов и рост злокачественных опухолей у мышей [21, 22], а лечение животных экзогенным дофамином ингибирует ангиогенез и рост опухоли [23, 24]. Установлено, что дофамин ингибирует эффекты VEGF. Дофамин нормализует аномальные опухолевые кровеносные сосуды путем воздействия на два клеточных компонента сосудистой стенки: перициты и эндотелиальные клетки. Действуя через свои рецепторы D2, дофамин непосредственно повышает экспрессию ангиопоэтина 1 (Ang1) в перицитах и экспрессию Krippel-подобного фактора-2 (KLF2) в опухолевых эндотелиальных клетках [25].

Действие норадреналина и адреналина опосредуется через α 1, α 2, и β -адренергические рецепторы, которые демонстрируют дискретную

тканевую экспрессию и сигнальные пути [26]. Норадреналин и адреналин путем взаимодействия с β -адренергическими рецепторами повышают экспрессию VEGF других проангиогенных молекул и цитокинов в ряде человеческих опухолей, что приводит к усилению опухолевого ангиогенеза и ее росту [27–32].

Park S. Y. и соавт. [33] показали, что норадреналин активирует экспрессию VEGF путем стимуляции фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 α), и это действие норадреналина опосредуется не только через β -, но и через α -адренергические рецепторы. Кроме того, Tilan J. и Kitlinska J. [26] считают, что стимуляция α -адренергических рецепторов оказывает трофические эффекты на эндотелиальные клетки, то есть на пролиферацию, миграцию и их способность образовывать капилляры.

Пропранолол, блокатор β -адренергических рецепторов, может способствовать снижению синтеза VEGF в раковых клетках, а также потенцирует противораковое действие химиотерапевтических препаратов [34, 35].

Ряд исследований показал усиление синтеза катехоламинов при моделировании кислород-индуцированной ретинопатии у мышей, а также эффективность пропранолола в ингибировании процессов неоваскуляризации [36]. Пропранолол широко применяется в неонатологии при суправентрикулярной тахикардии, неонатальном тиротоксикозе и гипертензии. В ходе пилотного рандомизированного контролируемого исследования при РН II стадии 2-й зоны у детей были получены положительные результаты в отношении торможения прогрессирования РН при пероральном назначении пропранолола, однако наблюдалось развитие побочных эффектов в виде брадикардии и гипотензии [37]. В ходе исследования глазных капель 0,1% пропранолола были получены отрицательные результаты по эффективности препарата, однако развития системных побочных реакций не отмечалось. Filippi L. и соавт. [38] сообщают о продолжении исследований в данном направлении и поиске оптимальной безопасной концентрации препарата.

Важно отметить, что один из представителей группы моноаминов – серотонин – является предшественником мелатонина, который проявил выраженные антиоксидантные и антиангиогенные свойства при экзогенном введении крысам с экспериментальной РН [39]. Учитывая то, что мелатонин представляет собой полифункциональную молекулу и играет ключевую роль в регуляции циркадных ритмов, а также принимает участие в функционировании репродуктивной, церебровас-

скулярной, нейроэндокринной, иммунной и зрительной систем, перспективным представляется продолжение данного направления исследований, и, в первую очередь, поиск аналогов мелатонина, лишенных его гормональных свойств, но способных оказывать антиангиогенное и антиоксидантное действие.

Таким образом, ангиогенез, как в период внутриутробного развития организма, так и в постнатальном периоде, определяется сложной системой взаимодействующих ростовых факторов, цитокинов, компонентов межклеточного матрикса и нейроэндокринной системы. Важная роль в регуляции ангиогенеза принадлежит моноаминам. Актуальным является изучения их роли в патогенезе РН с поиском новых и методов диагностики, прогнозирования и лечения заболевания.

Долевое участие авторов: Катаргина Л.А. – 25%; Денисова Е.В. – 25%; Осипова Н.А. – 25%; Панова А.Ю. – 25%.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Park S.H., Yum H.R., Kim S., Lee Y. C. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *Br. J. of Ophthalmol.* 2016; 100: 834–38.
2. Hellström A., Källén K., Carlsson B., Holmström G., Jakobsson P., Lundgren P., Hellgren K.. Extreme prematurity, treated retinopathy, bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy are significant risk factors for ophthalmological abnormalities at 6.5 years of age. *Acta Paediatr.* 2017; doi:10.1111/apa.14206.
3. Zhu X., Zhao R., Wang Y., Ouyang L., Yang J., Li Y. et al. Refractive state and optical compositions of preterm children with and without retinopathy of prematurity in the first 6 years of life. *Medicine.* 2017; 96(45): e8565. doi:10.1097/MD.00000000000008565.
4. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Рос. офтальмол. журнал.* 2011; (4): 50–3.
5. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабовидения у детей с ретинопатией недоношенных. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(2): 265–70.
6. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N. Eng. J. Med.* 2011; 364(7): 603–15.
7. Witmer A.N., Vrensen G. F.J.M., Van Noorden C.J.F., Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progr. Retin. Eye Res.* 2003; 22(1): 1–29.
8. Sanghi G., Dogra M.R., Katoch D., Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155(1): 159–64.
9. VanderVeen D.K., Melia M., Yang M.B., Hutchinson A.K., Wilson L.B. Lambert S.R. et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2017; 124(5): 619–33.
10. Kara C., Hekimoğlu E., Petriçli İ.S., Akil H. Intravitreal bevacizumab as rescue therapy following treatment failure with laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *J. Cur. Ophthalmol.* 2018; 30(1): 80–4.
11. Kurtul B.E., Kabatas E.U., Zenciroglu A., Ozer P.A., Ertugrul G.T., Beken S., Okumus N. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2015; 19(4): 327–31.

12. Hellström A., Engström E., Hård A.L., Albertsson-Wikland K., Carlsson B., Niklasson A., Holmström G. 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. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Ramenghi L. A., Löfqvist C. et al. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth Horm. IGF Res.* 2016; 30: 75-80.
14. Coşkun Y., Dalkan C., Yavaş Ö., Demirel Ö.Ü., Bayar E.S., Sakarya S. et al. A predictive score for retinopathy of prematurity by using clinical risk factors and serum insulin-like growth factor-1 levels. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; 10 (11): 1722-27.
15. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Роль системного дисбаланса цитокинов в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Рос. педиатр. офтальмол.* 2015; 10(4): 16-9.
16. Dowling J.E., Ehinger B. Synaptic organization of the amine-containing interplexiform cells of the goldfish and Cebus monkey retinas. *Science*. 1975; 188 (4185): 270-3.
17. Фирсов М.Л., Астахова Л.А. Роль дофамина в регуляции функции сетчатки позвоночных. *Рос. Физиолог. Ж. Сеченова*. 2014; 100(7): 777-90.
18. Угрюмов М.В. Эндокринные функции мозга у взрослых млекопитающих и в онтогенезе. *Онтогенез*. 2009; 40(1): 19-29.
19. Lauder J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.* 1993; 16: 233-40.
20. Chakroborty D., Sarkar C., Baral R., Dasgupta P. S., Basu S. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4): 1380-1389.
21. Basu S., Sarkar C., Chakroborty D., Nagy J., Mitra R.B., Dasgupta P.S. et al. Ablation of peripheral dopaminergic nerves stimulates malignant tumor growth by inducing vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64(16): 5551-5.
22. Basu S., Nagy J.A., Pal S., Vasile E., Eckelhoefer I.A., Bliss V.S. et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2001; 7(5): 569-74.
23. Sarkar C., Chakroborty D., Mitra R. B., Banerjee S., Dasgupta P. S., Basu S. et al. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart and Circulat. Physiol.* 2004; 287(4): 1554-60.
24. Teunis M.A.T., Kavelaars A., Voest E., Bakker J. M., Ellenbroek B.A., Cools A.R. et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *FASEB J.* 2002; 16(11): 1465-7.
25. Chakroborty D., Sarkar C., Yu H. et al. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and Krüppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells. *Proceed. Nation. Acad. of Sciences of the USA*. 2011; 108 (51): 20730-5.
26. Tilan J., Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis—Link between Stress and Cancer Progression. *J. Oncology*. 2010; Article ID 539706
27. Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Fut. Oncology*. 2010; 6(12): 1863-81.
28. Daly C.J., McGrath J.C. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action. *Trends Pharm. Sci.* 2011; 32(4): 219-26.
29. Dvorak H.F. Angiogenesis: update 2005. *J. Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3(8): 1835-42.
30. Yang E.V., Sood A.K., Chen M., Li Y., Eubank T.D., Marsh C.B. et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase MMP-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006; 66(21): 10357-64.
31. Guo K., Ma Q., Wang L., Hu H., Li J., Zhang D. et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol. Rep.* 2009; 22(4): 825-30.
32. Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L., Chen M., Gross A.C., Marketon J.I.W. et al. Norepinephrine upregulates 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(2): 267-75.
33. Park S.Y., Kang J.H., Jeong K.J., Lee J., Han J.W., Choi W.S. et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia inducible factor 1 α protein dependent mechanism. *Int. J. Cancer*. 2011; 128(10): 2306-16.
34. Pasquier E., Ciccolini J., Carre M., Giacometti S., Fanciullino R., Pouchy C. et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget*. 2011; 2(10): 797-809
35. Melhem-Bertrandt A., Chavez-MacGregor M., Lei X., Brown E.N., Lee R.T., Meric-Bernstam F. et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(19): 2645-52.
36. Dal Monte M., Cammalleri M., Mattei E., Filippi L., Bagnoli P. Protective effects of β 1/2 adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(1): 59-73.
37. Makhoul I.R., Peleg O., Miller B. et al. Oral propranolol vs placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double-blind prospective study. *Arch. Dis Child*. 2013; 98: 565-7.
38. Filippi L., Cavallaro G., Bagnoli P., Dal Monte M., Fiorini P., Berti E. et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. *Pediatr. Res.* 2017; 81(2): 307-14.
39. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А. Экспериментальное исследование возможности применения мелатонина в лечении и профилактике ретинопатии недоношенных. *Вестн. офтальмол.* 2016; 132(6): 59-63.

REFERENCES

1. Park S.H., Yum H.R., Kim S., Lee Y. C. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *Br. J. of Ophthalmol.* 2016; 100: 834-38.
2. Hellström A., Källén K., Carlsson B., Holmström G., Jakobsson P., Lundgren P., Hellgren K. Extreme prematurity, treated retinopathy, bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy are significant risk factors for ophthalmological abnormalities at 6.5 years of age. *Acta Paediatr.* 2017; doi:10.1111/apa.14206.
3. Zhu X., Zhao R., Wang Y., Ouyang L., Yang J., Li Y. et al. Refractive state and optical compositions of preterm children with and without retinopathy of prematurity in the first 6 years of life. *Medicine*. 2017; 96(45): e8565. doi:10.1097/MD.00000000000008565.
4. Neroev V.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. The development of active retinopathy of prematurity in infants with extremely low birth weight and treatment result. *Russ. Ophthalmol. Jour.* 2011; (4): 50-3. (in Russian)
5. Neroev V.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V. The Prevention of Blindness and Visual Impairment in Children with Retinopathy of Prematurity. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2015; 14(2): 265-70. (in Russian)
6. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N. Eng. J. Med.* 2011; 364(7): 603-15.
7. Witmer A.N., Vrensen G. F.J.M., Van Noorden C.J.F., Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress Retin. Eye Res.* 2003; 22(1): 1-29.
8. Sanghi G., Dogra M.R., Katoch D., Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155(1): 159-64.
9. VanderVeen D.K., Melia M., Yang M.B., Hutchinson A.K., Wilson L.B., Lambert S.R. et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017; 124(5): 619-33.

10. Kara C., Hekimoğlu E., Petriçli İ.S., Akıl H. Intravitreal bevacizumab as rescue therapy following treatment failure with laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *J. Cur. Ophthalmol.* 2018; 30(1): 80-4.
11. Kurtul B.E., Kabatas E.U., Zenciroglu A., Ozer P.A., Ertugrul G.T., Beken S., Okumus N. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2015; 19(4): 327-31.
12. Hellström A., Engström E., Hård A.L., Albertsson-Wikland K., Carlsson B., Niklasson A., Holmström G. 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. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Ramenghi L. A., Löfqvist C. et al. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth Horm. IGF Res.* 2016; 30: 75-80.
14. Coşkun Y., Dalkan C., Yabaş Ö., Demirel Ö.Ü., Bayar E.S., Sakarya S. et al. A predictive score for retinopathy of prematurity by using clinical risk factors and serum insulin-like growth factor-1 levels. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; 10 (11): 1722-27.
15. 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; 10(4): 16-9. (in Russian)
16. Dowling J.E., Ehinger B. Synaptic organization of the amine-containing interplexiform cells of the goldfish and Cebus monkey retinas. *Science.* 1975; 188(4185): 270-3.
17. Firsov L.M., Astahova L.A. The role of dopamine in regulation of photoreceptors' function in retina of vertebrates. *Ros. Fiziol. J. Sechenova.* 2014; 100(7): 777-90. (in Russian)
18. Ugryumov M.V. Endocrine functions of brain in adult and developing mammals. *Ontogenesis.* 2009; 40(1): 19-29. (in Russian)
19. Lauder J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neuroscien.* 1993; 16: 233-40.
20. Chakroborty D., Sarkar C., Baral R., Dasgupta P. S., Basu S. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4): 1380-1389.
21. Basu S., Sarkar C., Chakroborty D., Nagy J., Mitra R.B., Dasgupta P.S. et al. Ablation of peripheral dopaminergic nerves stimulates malignant tumor growth by inducing vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64(16): 5551-5.
22. Basu S., Nagy J.A., Pal S., Vasile E., Eckelhoefer I.A., Bliss V.S. et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2001; 7(5): 569-74.
23. Sarkar C., Chakroborty D., Mitra R. B., Banerjee S., Dasgupta P. S., Basu S. et al. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart and Circulat. Physiol.* 2004; 287(4): 1554-60.
24. Teunis M.A.T., Kavelaars A., Voest E., Bakker J. M., Ellenbroek B.A., Cools A.R. et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *FASEB J.* 2002; 16(11): 1465-67.
25. Chakroborty D., Sarkar C., Yu H. et al. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and Krüppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells. *Proceed. Nation. Acad. of Sciences of the USA.* 2011; 108 (51): 20730-5.
26. Tilan J., Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis—Link between Stress and Cancer Progression. *J. Oncology.* 2010; Article ID 539706
27. Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Fut. Oncology.* 2010; 6(12): 1863-81.
28. Daly C.J., McGrath J.C. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action. *Trends Pharm. Sci.* 2011; 32(4): 219-26.
29. Dvorak H.F. Angiogenesis: update 2005. *J. Thrombosis and Haemostasis.* 2005; 3(8): 1835-42.
30. Yang E.V., Sood A.K., Chen M., Li Y., Eubank T.D., Marsh C.B. et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006; 66(21): 10357-64.
31. Guo K., Ma Q., Wang L., Hu H., Li J., Zhang D. et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol. Rep.* 2009; 22(4): 825-30.
32. Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L., Chen M., Gross A.C., Marketon J.I.W. et al. Norepinephrine upregulates 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(2): 267-75.
33. Park S.Y., Kang J.H., Jeong K.J., Lee J., Han J.W., Choi W.S. et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia inducible factor 1 α protein dependent mechanism. *Int. J. Cancer.* 2011; 128(10): 2306-16.
34. Pasquier E., Ciccolini J., Carre M., Giacometti S., Fanciullino R., Pouchy C. et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget.* 2011; 2(10): 797-809
35. Melhem-Bertrandt A., Chavez-MacGregor M., Lei X., Brown E.N., Lee R.T., Meric-Bernstam F. et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(19): 2645-52.
36. Dal Monte M., Cammalleri M., Mattei E., Filippi L., Bagnoli P. Protective effects of β 1/2 adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(1): 59-73.
37. Makhoul I.R., Peleg O., Miller B. et al. *Oral propranolol vs placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double-blind prospective study.* *Arch. Dis Child.* 2013; 98: 565-7.
38. Filippi L., Cavallaro G., Bagnoli P., Dal Monte M., Fiorini P., Berti E. et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. *Pediatr. Res.* 2017; 81(2): 307-14.
39. Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A. Melatonin as a new promising agent for the treatment and prevention of retinopathy of prematurity. *Vestn. oftal'mol.* 2016; 132(6): 59-63. (in Russian)

Поступила 05.04.18

Принята к печати 23.04.18