

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70953>

Роль изучения патогенеза ретинопатии недоношенных в оптимизации скрининга заболевания

Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Н.В. Балацкая, Н.А. Осипова, А.Ю. Панова

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Помимо вопросов повышения эффективности лечения и профилактики ретинопатии недоношенных (РН), очень важной задачей, призванной снизить частоту инвалидизации вследствие данного заболевания, является совершенствование системы скрининга заболевания.

Цель. Определение новых лабораторных критериев скрининга и прогнозирования характера течения РН путём углублённого изучения молекулярных участников патогенеза заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное клиничко-экспериментальное исследование, включающее оценку местного и системного уровня 49 цитокинов различного биологического действия, четырёх моноаминов и ангиотензина-II (АТ-II) на разных этапах развития патологического процесса. В клинической части обследовано 165 недоношенных детей группы риска развития РН. Экспериментальная часть выполнена на 145 крысах породы Вистар в разработанной нами модели экспериментальной РН (ЭРН).

Результаты. Среди цитокинов выделены 7 наиболее перспективных потенциальных лабораторных маркёров развития и неблагоприятного течения РН: содержание MCP1 >95 пг/мл, IGF-II >140 пг/мл, TGFβ1 <18000 пг/мл и IGF-I <24 пг/мл в сыворотке крови у недоношенных детей на сроке до появления первых признаков заболевания, а также уровни VEGF-A >108 пг/мл, TGFβ2 >100 пг/мл, PDGF-BB >1800 пг/мл при манифестации РН. Среди моноаминов свою прогностическую функцию в клинике обозначил серотонин (при значении концентрации менее 17,0 пг/мл), а в эксперименте — L-ДОФА. Кроме того, в эксперименте выявлена возможная прогностическая роль АТ-II.

Заключение. Намечены пути совершенствования системы скрининга РН, что требует продолжения работы для оценки возможности внедрения полученных результатов в клиническую практику.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; патогенез; скрининг.

Как цитировать:

Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Балацкая Н.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Роль изучения патогенеза ретинопатии недоношенных в оптимизации скрининга заболевания // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т. 16, № 2. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70953>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70953>

Role of studying the pathogenesis of retinopathy of prematurity in optimizing disease screening

Lyudmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Natalya V. Balatskaya,
Natalia A. Osipova, Anna Yu. Panova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The efficiency of treatment and prevention of retinopathy of prematurity (ROP) has improved. In addition, the development of a disease screening system to reduce the incidence of disability resulting from this pathology is important.

AIM: This study aimed to determine new laboratory criteria for screening and predicting the ROP course through in-depth investigation of the molecules participating in the pathogenesis of ROP.

MATERIAL AND METHODS: A comprehensive clinical and experimental study was performed to assess the local and systemic levels of 49 cytokines with various biological effects, four monoamines, and angiotensin-II (AT-II) at different stages of the pathological process. In the clinical analysis, 165 preterm infants at risk of ROP development were examined. For the experimental part, the disease course of 145 Wistar infant rats in the developed model of experimental ROP was analyzed.

RESULTS: Among cytokines, the seven most promising potential laboratory markers of ROP development and adverse course were as follows: MCP1 >95 pg/mL, IGF-II >140 pg/mL, TGFbeta1 <18000 pg/mL, and IGF-I <24 pg/mL in the blood serum of preterm infants before the first signs of ROP and VEGF-A >108 pg/mL, TGF-beta2 >100 pg/mL, and PDGF-BB >1800 pg/mL at ROP manifestation. Among monoamines, serotonin (<17.0 pg/mL) and L-DOPA indicated their prognostic value in the clinical and experimental settings. Moreover, a possible prognostic role of AT-II was found.

CONCLUSION: In this study, methods to improve the ROP screening system are outlined, but further work is necessary to assess the possibility of implementing the results in clinical practice.

Keywords: retinopathy of prematurity; pathogenesis; screening.

To cite this article

Katargina LA, Chesnokova NB, Balatskaya NV, Osipova NA, Panova AY. Role of studying the pathogenesis of retinopathy of prematurity in optimizing disease screening. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(2):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj70953>

Received: 25.05.2021

Accepted: 28.06.2021

Published: 06.10.2021

Ретинопатия недоношенных (РН) остаётся одной из ведущих причин слепоты и слабовидения у детей во всем мире, несмотря на разработку и активное применение современных стандартов диагностики и лечения данной патологии и достижения современной неонатальной службы [1]. В определённой степени ретинопатия проявляется даже как следствие этих достижений медицины, поскольку особенно тяжёлые «неклассические» формы заболевания, резистентные к существующим методам лечения, развиваются именно у выхаживаемых и выживающих сегодня глубоко недоношенных детей [2]. Помимо вопросов повышения эффективности лечения и профилактики таких форм патологии, очень важной задачей, призванной снизить частоту инвалидизации вследствие РН, является совершенствование существующей системы скрининга с целью его объективизации и оптимизации с экономической точки зрения.

В настоящее время система скрининга РФ предусматривает осмотр глазного дна всех недоношенных детей, рождённых до 35 недель гестации или с весом менее 2000 г (международные критерии: гестационный возраст при рождении до 32 недель и вес менее 1500 г), с первым осмотром, как правило, в возрасте 4–6 недель жизни. Последующие обследования осуществляются с конкретно установленной, зависящей от клинической картины периодичностью до полного завершения процесса васкуляризации сетчатки либо до развития так называемой «пороговой» стадии РН при классическом её развитии, I типа РН либо задней агрессивной РН (ЗАРН), требующих лечебного вмешательства [3]. Таким образом, мониторинг РН предполагает проведение многократных осмотров глазного дна, оказывающих стрессовое действие на детей и приводящих к большой рабочей нагрузке врача-офтальмолога. Такая система мониторинга имеет очевидные организационно-экономические недостатки, поскольку формы РН, требующие проведения лечебного вмешательства, развиваются не более чем у 10% детей группы риска [4]. Вместе с тем эффективный скрининг недоношенных детей, находящихся в группе риска развития РН, очень важен для адекватной тактики ведения пациентов с РН, поскольку своевременно проведённое лечение приводит к улучшению функциональных исходов заболевания.

Одним из возможных способов оптимизации профилактических осмотров является внедрение телемедицинских технологий с привлечением среднего медицинского персонала для получения изображений глазного дна недоношенных детей. Последующий анализ полученных снимков может выполняться как специально подготовленными специалистами не офтальмологами, так и с привлечением квалифицированных офтальмологов в спорных диагностических случаях [5–7]. Кроме этого, достаточно активно ведётся поиск клинических и лабораторных критериев прогнозирования развития и характера течения РН [8–11].

Фундаментальные исследования в данном аспекте играют ключевую роль. Целостная работа по изучению патогенеза РН должна включать оценку как местных, так и системных факторов. В офтальмологии клинические исследования системных механизмов развития различной патологии являются относительно доступными, например, путём оценки показателей биохимического и клинического анализов крови, системного иммунологического статуса пациента и др. Однако изучение местных факторов патогенеза встречает естественные ограничения в связи с высоким риском, а зачастую невозможностью проведения инвазивных процедур с целью получения биоматериала для исследований. Большое значение здесь приобретают экспериментальные исследования, позволяющие существенно расширить возможности анализа молекулярных участников патологического процесса *in situ*.

Цель. Определение новых перспективных лабораторных критериев скрининга и прогнозирования характера течения ретинопатии путём углублённого изучения молекулярных участников патогенеза заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинко-экспериментальное исследование, включающее оценку местного и системного уровня 49 цитокинов различного биологического действия, четырёх моноаминов и ангиотензина-II (AT-II) (одного из важнейших компонентов ренин-ангиотензиновой системы) на разных этапах развития патологического процесса [12–18]. В клинической части обследовано 165 недоношенных детей группы риска развития РН. Экспериментальная часть выполнена на 145 крысах породы Вистар в разработанной нами модели экспериментальной РН (ЭРН). Важно отметить, что для решения обозначенной задачи оптимизации скрининга РН особо значимым для нас было выяснение патогенетического значения изучаемых биологически активных агентов именно на ранних доклинических стадиях, т.е. до начала патологической васкуляризации (на сроке существования аваскулярных зон) и на этапе её индукции. При рассмотрении результатов нашей работы в данной статье мы сделали акцент именно на эти сроки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 22) и статистического пакета Microsoft Excel. Исследуемые выборки были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для определения статистической значимости полученных результатов был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни (U-тест). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($\text{mean} \pm \text{SE}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 49 изучаемых цитокинов и ростовых факторов у всех детей определялся только 21, а именно: IL-2, IL-18, IL-7, Eotaxin, GRO- α , IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 β , IL-1RA, LIF, BDNF, VEGF-A, GRO- α , HGF, PDGF-BB, SCF, SDF-1 α , TGF- β 1, IGF-I, IGF-II. При этом, количественный анализ их содержания в сыворотке крови недоношенных детей с различным прогнозом развития РН позволил выделить 7 наиболее перспективных потенциальных лабораторных маркёров развития и неблагоприятного течения РН. До манифестации заболевания мы выявили более высокий уровень MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 — Моноцитарный хемотаксический белок 1) и IGF-II (Insulin-like Growth Factor — инсулиноподобный фактор роста), более низкий уровень TGF β 1 (Transforming Growth Factor- β — трансформирующий фактор роста- β) и IGF-I у детей с последующим неблагоприятным течением РН по сравнению с детьми, у которых РН не развилась. Кроме того, на начальных стадиях развития заболевания уровень VEGF-A

(Vascular Endothelial Growth Factor — фактор роста эндотелия сосудов), TGF β 2, PDGFBB (Platelet-derived growth factor BB — тромбоцитарный фактор роста) были повышены у данной группы детей по сравнению с детьми с самопроизвольным регрессом заболевания [12, 13] (табл. 1, 2).

Применение комплекса статистических методов обработки данных позволило нам обозначить «критические» значения концентрации указанных факторов с прогностической целью, а именно: содержание MCP1 >95 пг/мл, IGF-II >140 пг/мл, TGF β 1 <18000 пг/мл и IGF-I <24 пг/мл в сыворотке крови у недоношенных детей на сроке до появления первых признаков заболевания. Кроме того, уровни VEGF-A >108 пг/мл, TGF β 2 >100 пг/мл, PDGF-BB >1800 пг/мл при манифестации РН позволяют отнести их к группе высокого риска развития РН тяжёлого течения [12, 13].

В экспериментальной части работы были получены данные о патогенетической роли дофамина, L-ДОФА и норадреналина в развитии РН in situ и системно [14–17].

Таблица 1. Среднее содержание цитокинов и факторов роста в плазме крови у детей с различным течением ретинопатии (пг/мл)
Table 1. Average content of cytokines and growth factors in plasma in children with different course of retinopathy (pg/ml)

Цитокин Cytokine	Дети с аваскулярными зонами, у которых РН не развилась Children with avascular zones who have not developed ROP	Дети с аваскулярными зонами с развившейся впоследствии РН Children with avascular zones with subsequently developed ROP	Дети с РН 1–2 стадии (с самопроизвольным регрессом впоследствии) Children with stage 1–2 ROP (with spontaneous regression later)	Дети с РН 1–2 стадии (с прогрессированием до «пороговых» стадий впоследствии) Children with stage 1–2 ROP (with progression to «threshold» stages later)
MCP-1	124,87±30,52**	251,2±67,73**	118,09±19,06	200,9±40,95
TGF β 1	40983,4±20273,1**	12667,27±3065,1**	11906,25±1405,1	25269,71±8357,2
TGF β 2	315,92±113,2	206,79±122,4	35,65±28,8*	163,32±39,6*
VEGF-A	195,2±77,2	134,4±23,8	88,5±10,9*	175,3±37,6*
PDGFBB	3230,4± 814,6	2467,1± 646,1	1395,4±243,3**	3417,3± 1131,4**

* различия достоверны по Манн-Уитни.

** различия на уровне тенденции по Стьюденту.

* differences are significant according to Mann-Whitney.

** differences at the level of the Student's trend.

Таблица 2. Средние значения концентрации инсулиноподобных ростовых факторов в сыворотке крови детей трёх клинических групп на момент первого офтальмоскопического обследования

Table 2. Average values of the concentration of insulin-like growth factors in the blood serum of children of three clinical groups at the time of the first ophthalmoscopic examination

Показатель Indicador	Дети без РН Children without ROP	Дети с РН II типа Children with ROP type II	Дети с РН тяжёлого течения Children with ROP of severe course
	Среднее значение, диапазон, пг/мл Average value, range, pg/ ml	Среднее значение, диапазон, пг/мл Average value, range, pg/ ml	Среднее значение, диапазон, пг/мл Average value, range, pg/ml
IGF-I	27,7 (12,03–38,91)	26,2 (13,95–47,94)	19,3 (7,74–33,44)
IGF-II	108,7 (81,9–122,08)	128,8 (79,47–223,66)	167,6 (79,52–271,74)

Таблица 3. Содержание катехоламинов в плазме крови крысят опытной и контрольной групп**Table 3.** The content of catecholamines in the rats' blood plasma of the experimental and control groups

Возраст животных, сут. Age of animals, days	Уровень дофамина, пмоль/г Dopamine level, pmol/g		Уровень L-ДОФА, пмоль/г		Уровень норадреналина, пмоль/г	
	Опыт experiment	Контроль Control	Опыт experiment	Контроль control	Опыт experiment	Контроль control
14	0,23±0,13	0,26±0,18	0,31±,04*	0,42±0,08	3,03±1,54	3,67±1,73
21	0,15±0,06	0,18±0,05	0,87±0,29*	1,53±0,61	3,39±1,92	3,64±1,22
30	0,09±0,02	0,09±0,03	0,33±0,198	0,21±0,08	2,83±0,58	3,42±1,72

* различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.* differences are significant ($p < 0,05$) compared to control.

В данной статье представим более значимые в прогностическом плане результаты исследования их системного уровня в эксперименте и клинике. На 14-е сутки, т.е. на сроке индукции патологической васкуляризации при экспериментальной РН в разработанной нами модели заболевания [19], было выявлено достоверное снижение уровня L-ДОФА в плазме крови в опытной группе крысят по сравнению с контрольной группой [13]. Содержание норадреналина и дофамина не различалось между группами (табл. 3).

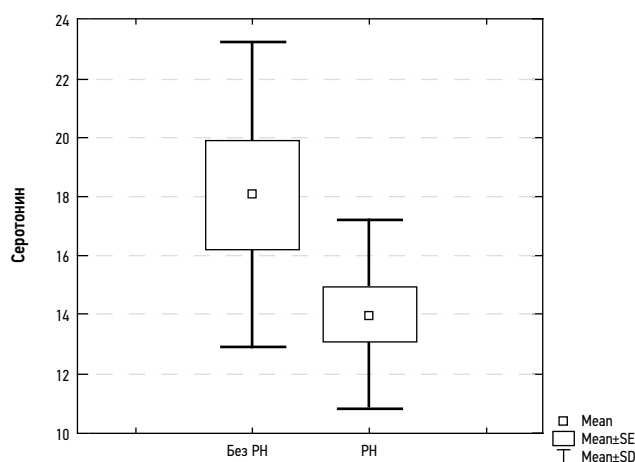
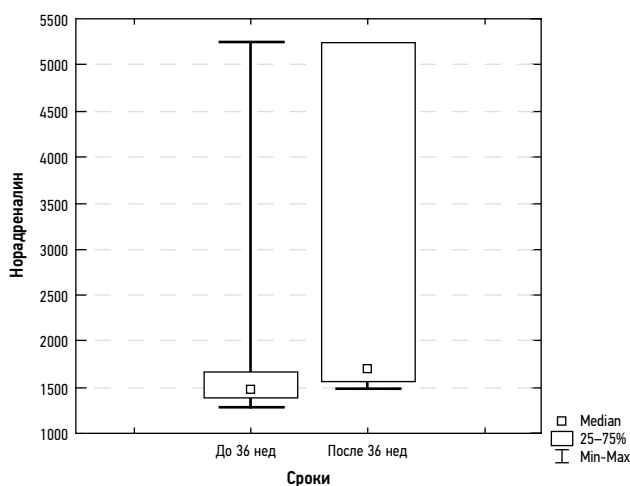
В клинике содержание моноаминов (дофамина, норадреналина и серотонина) было определено в 39 пробах крови (у 36 детей). Дети были разделены на две группы: дети без РН и дети с РН. В каждой группе исследование проводилось на сроках 32–35 недель и 36–39 недель постконцептуального возраста (ПКВ), что клинически соответствуют срокам манифестации и пика прогрессирования РН. Дофамин определялся в 44,4% проб, серотонин и норадреналин — в 100% проб. Достоверных различий по содержанию дофамина у детей разных групп выявлено не было. Уровень серотонина был достоверно снижен у детей с РН

по сравнению с детьми без РН на сроке 32–35 недель ПКВ (рис. 1) [13].

Уровень норадреналина не различался между группами детей с РН и без РН, однако, выявлена тенденция к повышению его концентрации ($p=0,06$) в группе детей с РН на сроке 36–39 недель ПКВ, т.е. при прогрессировании заболевания (рис. 2) [13].

Статистическая обработка результатов позволила заключить, что низкое содержание серотонина (менее 17,0 пг/мл) в сыворотке крови недоношенных детей на сроке 32–35 недель ПКВ может служить ещё одним лабораторным критерием развития РН. У детей с начальными стадиями РН нарастание концентрации норадреналина при динамическом наблюдении может служить маркером прогрессирования заболевания [13].

В отношении AT-II в эксперименте нами получены данные о том, что на сроке, соответствующем наличию аваскулярных зон сетчатки, его ретиальный уровень у крысят с ЭРН был статистически значимо выше, чем у крысят контрольной группы. Это наблюдение может свидетельствовать о проангиогенной роли данного участника ренин-ангиотензивной системы

**Рис. 1.** Содержание серотонина (пг/мл) в плазме у детей с ретинопатией и без ретинопатии на сроке до 35 недель постконцептуального возраста.**Fig. 1.** Plasma serotonin content (pg / ml) in children with and without retinopathy for up to 35 weeks of post-conceptual age.**Рис. 2.** Содержание норадреналина (пг/мл) в плазме детей с ретинопатией.**Fig. 2.** The content of norepinephrine (pg/ml) in the plasma of children with retinopathy.

(РАС) в индукции патологической неоваскуляризации при ЭРН, а также о возможной прогностической роли на сроке до манифестации заболевания [18].

ОБСУЖДЕНИЕ

В многочисленных исследованиях было показано, что ключевую роль в развитии РН играет дисбаланс регулирующих ретинальный ангиогенез факторов, развивающийся вследствие того, что процесс васкуляризации сетчатки при преждевременном рождении ребёнка «вынужден» завершаться во внеутробных агрессивных для себя условиях [12]. Построение новых алгоритмов скрининга РН во многом базируется на углублённом изучении патогенетического значения различных показателей системного иммунологического и биохимического статуса недоношенных детей и на оценке их уровня на доклинических сроках.

Проведённый нами анализ содержания цитокинов различного биологического действия в плазме крови недоношенных детей на разных сроках наблюдения подтвердил уже изученную роль VEGF-A и IGF-I в развитии РН, а также выявил ряд новых, ранее малоизвестных в аспекте патогенеза РН факторов. К числу таких факторов относятся ростовые факторы IGF-II, MCP1, PDGF-BB, TGF-β1 и TGF-β2. Следует более подробно остановиться на свойствах вновь выявленных потенциально перспективных лабораторных маркёров развития РН.

Роль IGF-II в регуляции ангиогенеза изучается сравнительно недавно. Имеются данные об участии данного ростового фактора в развитии и прогрессировании некоторых видов детской онкопатологии как одного из индукторов неоваскуляризации. В одной из недавних работ были показаны его проангиогенные свойства на модели кислород-индуцированной ретинопатии на мышатах. Было выявлено, что пептид, синтезированный на основе IGF-II, выступал в роли активного ингибитора ангиогенеза, что учёные объясняли частичным конкурентным связыванием с рецепторами инсулиноподобных ростовых факторов [20]. Полученные нами данные также свидетельствуют о его проангиогенных свойствах в патогенезе РН.

Роль цитокина MCP-1 в развитии различной вазо-пролиферативной офтальмопатологии изучается довольно активно. Было выявлено повышение уровня MCP-1 в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией [21]. В аспекте патогенеза РН было выявлено, что у недоношенных детей, у которых впоследствии развилось заболевание, отмечалось более высокое содержание MCP-1 в пуповинной крови по сравнению с недоношенными детьми без РН и доношенными младенцами [22]. Более того, среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г те, кто нуждался в кислородотерапии более 6 часов, имел более высокие показатели MCP-1 в крови, взятой на 3-й день терапии, по сравнению с теми, кто получал

кислород в течение менее длительного периода [23]. Было показано, что MCP-1 участвует в привлечении макрофагов и клеток микроглии во время ишемической фазы течения РН [24, 25]. Механизм влияния MCP1 на ангиогенез связывают с его стимуляцией экспрессии HIF1α и VEGF-A [26]. В нашей работе также подтвердились его проангиогенные свойства.

PDGF-BB — ростовой фактор, относящийся к семейству тромбоцитарных факторов роста, является митогеном для глиальных клеток и клеток мезенхимального происхождения, включая перициты сосудов [27]. Повышение экспрессии PDGF-BB было выявлено при развитии пролиферативной ретинопатии, которая сопровождалась пролиферацией астроцитов, перицитов и эндотелиальных клеток [28]. Также повышение системного уровня PDGF-BB сопровождало развитие неоваскулярной формы ВМД [29]. Проангиогенные свойства PDGF-BB доказывает также тот факт, что его ингибирование способно увеличивать эффективность анти-VEGF терапии при различных моделях ретинальной неоваскуляризации [30]. Блокирование рецепторов PDGF-BB также приводит к подавлению опухолевого ангиогенеза [31, 32]. Полученные нами данные свидетельствуют об участии PDGF-BB в регуляции патологического ангиогенеза при РН в качестве его активатора.

Данные о роли TGF-β1 в ангиогенезе и патогенезе РН противоречивы. Снижение TGF-β1 было выявлено при экспериментальной РН у мышей на раннем сроке [33]. Сведения о возможном однонаправленном характере действия TGF-β1 вместе с VEGF-A [34] позволяют предположить, что недостаток TGF-β1 и VEGF-A в определённые сроки способны вызвать задержку роста сосудов и привести в дальнейшем к более тяжёлому течению РН. Наши данные, полученные в отношении роли TGF-β1 в патогенезе РН, могут свидетельствовать о его антиангиогенных свойствах. Наши результаты согласуются с данными исследования Sood и соавт., в котором более высокий уровень TGF-β1 выявлялся у детей без РН по сравнению с детьми с РН, причём минимальные значения определялись у детей с неблагоприятным течением РН [35]. Механизмы участия TGF-β1 в процессах нарушения ангиогенеза сетчатки при РН до конца не изучены.

TGF-β2 рассматривается рядом авторов в качестве фактора развития соединительнотканной пролиферации. Была выявлена стимулирующая роль TGF-β2 в развитии фиброзных изменений при ВМД в условиях гипоксии, а также было показано, что уровень TGF-β2 в стекловидном теле прямо пропорционально коррелировал с выраженностью пролиферативной витреоретинопатии [36]. Выявленные нами изменения уровня TGF-β2 говорят о его возможном участии в патогенезе РН в качестве профибровазопротропического фактора.

Необходимо тщательно проанализировать наши результаты, полученные в отношении моноаминов.

Уровень серотонина был достоверно снижен у детей с РН по сравнению с детьми без РН на сроке 32–35 недель ПКВ, что говорит о его антиангиогенных свойствах и согласуется с данными литературы о способности серотонина подавлять синтез VEGF-A [37]. Кроме того, серотонин является предшественником мелатонина, который благодаря своим антиангиогенным и антиоксидантным свойствам способен ингибировать патологический ангиогенез при ЗРН [38]. Также у детей с РН была выявлена тенденция к повышению содержания норадреналина по мере прогрессирования заболевания, что говорит о его проангиогенных свойствах и требует дальнейшего изучения на большей выборке. В эксперименте получены крайне интересные данные в отношении предшественника дофамина L-ДОФА, свидетельствующие о его антиангиогенных свойствах при развитии патологии [14, 15, 19]. Более того, низкий системный уровень L-ДОФА может быть рассмотрен в качестве прогностического признака развития экстраретинальной вазопролиферации при ЗРН. Это обстоятельство является основой для планирования клинических исследований с целью определения прогностического значения уровня L-ДОФА в сыворотке крови недоношенных детей в качестве потенциального лабораторного критерия скрининга РН [19].

Из всех компонентов РАС наше внимание в аспекте патогенеза РН привлёк эффекторный пептид АТ-II, поскольку в ряде работ были обнаружены его проангиогенные свойства. Так, была показана его способность стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграцию перicyтов и гипертрофию гладкомышечных клеток [39]. В качестве основного возможного медиатора его ангиогенных свойств рассматривается VEGF-A [40]. Указанные свойства данного пептида нашли подтверждение и в нашей работе. Более того, полученные данные потенциально имеют большое практическое значение для применения в клинике в качестве прогностического фактора развития РН его концентрации в сыворотке крови и требуют дальнейшего изучения содержания данного биологически активного вещества на системном уровне в эксперименте и клинике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов комплексной клинко-экспериментальной работы были определены лабораторные

маркёры, позволяющие на доклинической стадии РН и на стадии её дебюта выделять группу детей с высоким риском неблагоприятного течения заболевания.

Исследование цитокинового статуса выявило, что такими маркёрами являются системный уровень MCP1 >95 пг/мл, IGF-II >140 пг/мл, TGFβ1 <18000 пг/мл, IGF-I <24 пг/мл, VEGF-A >108 пг/мл, TGFβ2 >100 пг/мл, PDGF-BB >1800 пг/мл. Считаем целесообразным проведение оценки содержания данных факторов в сыворотке крови недоношенных детей в указанные сроки с целью возможного корректирования тактики ведения данной группы детей на этапах выхаживания.

Среди моноаминов свою прогностическую роль обнаружили серотонин и L-ДОФА, при этом системное пороговое значение концентрации серотонина определено в клинике (менее 17,0 пг/мл) и может быть рекомендовано к применению в практической деятельности. В то же время L-ДОФА на данном этапе исследований проявил свои прогностические свойства только в эксперименте, что открывает широкие перспективы для продолжения клинических исследований.

АТ-II явился критерием развития РН лишь в экспериментальной части работы, что является основой для будущих клинических испытаний.

Намечены пути совершенствования системы скрининга РН, требующие продолжения работы для уточнения механизмов выявленных феноменов, расширения спектра лабораторных критериев развития РН и оценки возможности внедрения полученных результатов в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена при поддержке государственного задания по теме НИОКР (номер государственной регистрации АААА-А18-118032390091-7).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was supported by state assignment on the topic of R&D (number state registration АААА-А18-118032390091-7).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim S.J., Sonmez K., Swan R., et al. Identification of candidate genes and pathways in retinopathy of prematurity by whole exome sequencing of preterm infants enriched in phenotypic extremes // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 4966. doi: 10.1038/s41598-021-83552-y
2. Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты

лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015. Т. 10, № 2. С. 28–32.

3. Федеральные клинические рекомендации (Национальный протокол) «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015. Т. 10, № 1. С. 54–60.

4. Катаргина Л. А., Трусова С.А., Щеверная О.А., и др. Частота и характер течения ретинопатии недоношенных при современных условиях выхаживания по данным Московского областного перинатального центра // Российский офтальмологический журнал. 2020. Т. 13, № 3. С. 15-20. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-15-20
5. Трезе М.Т., Денисова Е.В., Катаргина Л.А. Телемедицина с применением современного программного обеспечения для диагностики ретинопатии недоношенных: перспективы применения // Российская педиатрическая офтальмология. 2014. Т. 9, № 2. С. 5-8.
6. Biten H., Redd T.K., Moleta C., et al. Diagnostic Accuracy of Ophthalmoscopy vs Telemedicine in Examinations for Retinopathy of Prematurity // JAMA Ophthalmol. 2018. Vol. 136, N 5. P. 498-504. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0649
7. Begley B.A., Martin J., Tufty G.T., Suh D.W. Evaluation of a Remote Telemedicine Screening System for Severe Retinopathy of Prematurity // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2019. Vol. 56, N 3. P. 157-161. doi: 10.3928/01913913-20190215-01
8. Lofqvist C., Hansen-Pupp I., Andersson E., et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I // Arch Ophthalmol. 2009. Vol. 127, N 5. P. 622-627. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.69
9. Cao J.H., Wagner B.D., Cerda A., et al. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study // J AAPOS. 2016. Vol. 20, N 3. P. 220-225. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.01.017
10. Biniwale M., Weiner A., Sardesai S., et al. Early postnatal weight gain as a predictor for the development of retinopathy of prematurity // J Matern Fetal Neonatal Med. 2019. Vol. 32, N 3. P. 429-433. doi: 10.1080/14767058.2017.1381902
11. Pivodic A., Hard A.L., Lofqvist C., et al. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics // JAMA Ophthalmol. 2020. Vol. 138, N 1. P. 21-29. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4502
12. Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Роль системного дисбаланса цитокинов в патогенезе ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. Т. 10, № 4. С. 16-19.
13. Панова А.Ю. Факторы патологического ангиогенеза в патогенезе ретинопатии недоношенных. Клинико-экспериментальное исследование: дис. ... канд. мед. наук. М.: 2021.
14. Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю., и др. Роль катехоламинов в развитии патологической неоваскуляризации сетчатки на экспериментальной модели ретинопатии недоношенных у крыс // Доклады Академии наук. 2019. Т. 489, № 3. С. 313-317. doi: 10.31857/S0869-56524893313-317
15. Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю., и др. Изучение патогенетического значения катехоламинов в развитии ретинопатии недоношенных на экспериментальной модели заболевания // Российский офтальмологический журнал. 2019. Т. 12, № 4. С. 64-69. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-64-69
16. Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Бондаренко Н.С., и др. Ангиогенные свойства катехоламинов в аспекте патогенеза ретинопатии недоношенных // Российский офтальмологический журнал. 2018. Т. 11, № 4. С. 49-54. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54
17. 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. Т. 13, № 2. С. 76-80. doi: 10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80
18. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., и др. Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных // Офтальмология. 2020. Т. 17, № 4. С. 746-751. doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-746-751
19. Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Майбогин А.М., и др. Патоморфологические особенности развития экспериментальной ретинопатии недоношенных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 3-2. С. 190-194.
20. Zheng Y., Sun Q., Xu X., Wang W. Novel peptide derived from IGF-2 displays anti-angiogenic activity in vitro and inhibits retinal angiogenesis in a model of oxygen-induced retinopathy // Clin Exp Ophthalmol. 2020. Vol. 48, N 9. P. 1261-1275. doi: 10.1111/ceo.13864
21. Eastlake K., Banerjee P.J., Angbohang A., et al. Muller glia as an important source of cytokines and inflammatory factors present in the gliotic retina during proliferative vitreoretinopathy // Glia. 2016. Vol. 64, N 4. P. 495-506. doi: 10.1002/glia.22942
22. Yu H., Yuan L., Zou Y., et al. Serum concentrations of cytokines in infants with retinopathy of prematurity // APMIS. 2014. Vol. 122, N 9. P. 818-823. doi: 10.1111/apm.12223
23. Natarajan G., Shankaran S., McDonald S.A., et al. Circulating beta chemokine and MMP 9 as markers of oxidative injury in extremely low birth weight infants // Pediatr Res. 2010. Vol. 67, N 1. P. 77-82. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c0b16c
24. Yoshida S., Yoshida A., Ishibashi T., et al. Role of MCP-1 and MIP-1alpha in retinal neovascularization during postischemic inflammation in a mouse model of retinal neovascularization // J Leukoc Biol. 2003. Vol. 73, N 1. P. 137-144. doi: 10.1189/jlb.0302117
25. Yoshida S., Yoshida A., Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1, and bFGF by TNF-alpha in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004. Vol. 242, N 5. P. 409-413. doi: 10.1007/s00417-004-0874-2
26. Hong K.H., Ryu J., Han K.H. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A // Blood. 2005. Vol. 105, N 4. P. 1405-1407. doi: 10.1182/blood-2004-08-3178
27. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine // Genes Dev. 2008. Vol. 22, N 10. P. 1276-1312. doi: 10.1101/gad.1653708
28. Seo M.S., Okamoto N., Viores M.A., et al. Photoreceptor-Specific Expression of Platelet-Derived Growth Factor-B Results in Traction Retinal Detachment // The American Journal of Pathology. 2000. Vol. 157, N 3. P. 995-1005. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64612-3
29. Zehetner C., Kirchmair R., Neururer S.B., et al. Systemic upregulation of PDGF-B in patients with neovascular AMD // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014. Vol. 55, N 1. P. 337-344. doi: 10.1167/iov.13-12978
30. Jo N., Mailhos C., Ju M., et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization // Am J Pathol. 2006. Vol. 168, N 6. P. 2036-2053. doi: 10.2353/ajpath.2006.050588
31. Lin B., Song X., Yang D., et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR-beta and FGFR1 // Gene. 2018. Vol. 654, N. P. 77-86. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.026

32. Tsoumpekou M., Cunha S.I., Ma H., et al. Specific targeting of PDGFRbeta in the stroma inhibits growth and angiogenesis in tumors with high PDGF-BB expression // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, N 3. P. 1122-1135. doi: 10.7150/thno.37851
33. Li H., Zhu R., Zhao R., et al. Role of TGF-Beta1/SMAD2/3 Pathway in Retinal Outer Deep Vascular Plexus and Photoreceptor Damage in Rat 50/10 Oxygen-Induced Retinopathy // *Biomed Res Int*. 2019. Vol. 2019. P. 4072319. doi: 10.1155/2019/4072319
34. Nagineni C.N., Samuel W., Nagineni S., et al. Transforming growth factor-beta induces expression of vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells: involvement of mitogen-activated protein kinases // *J Cell Physiol*. 2003. Vol. 197, N 3. P. 453-462. doi: 10.1002/jcp.10378
35. Sood B.G., Madan A., Saha S., et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity // *Pediatr Res*. 2010. Vol. 67, N 4. P. 394-400. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d01a36
36. Saika S. TGFbeta pathobiology in the eye // *Lab Invest*. 2006. Vol. 86, N 2. P. 106-115. doi: 10.1038/labinvest.3700375
37. Cerezo A.B., Labrador M., Gutierrez A., et al. Anti-VEGF Signaling Mechanism in HUVECs by Melatonin, Serotonin, Hydroxytyrosol and Other Bioactive Compounds // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 10. P. doi: 10.3390/nu11102421
38. Xu Y., Lu X., Hu Y., et al. Melatonin attenuated retinal neovascularization and neuroglial dysfunction by inhibition of HIF-1alpha-VEGF pathway in oxygen-induced retinopathy mice // *J Pineal Res*. 2018. Vol. 64, N 4. P. e12473. doi: 10.1111/jpi.12473
39. Sarlos S., Rizkalla B., Moravski C.J., et al. Retinal Angiogenesis Is Mediated by an Interaction between the Angiotensin Type 2 Receptor, VEGF, and Angiopoietin // *The American Journal of Pathology*. 2003. Vol. 163, N 3. P. 879-887. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63448-7
40. Tamarat R., Silvestre J.S., Durie M., Levy B.I. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways // *Lab Invest*. 2002. Vol. 82, N 6. P. 747-756. doi: 10.1097/01.lab.0000017372.76297.eb

REFERENCES

1. Kim SJ, Sonmez K, Swan R, et al. Identification of candidate genes and pathways in retinopathy of prematurity by whole exome sequencing of preterm infants enriched in phenotypic extremes. *Sci Rep*. 2021;11(1):4966. doi: 10.1038/s41598-021-83552-y
2. Saydasheva EI, Gorelik YV, Buyanovskaya SV, Kovshov FV. Retinopathy of prematurity: the course and results of treatment in children with gestational age less than 27 weeks. *Russian pediatric ophthalmology*. 2015;10(2):28-32. (In Russ).
3. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii "diagnostika, monitoring i lechenie aktivnoi fazy retinopatii nedonoshennykh" (natsional'nyi protokol). *Russian pediatric ophthalmology*. 2015;10(1):54-60. (In Russ).
4. Katargina LA, Trusova SA, Shevernaya OA, et al. The frequency and clinical course of retinopathy of prematurity in modern developmental care conditions as evidenced by the Moscow region perinatal center. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(3):15-20. (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-15-20
5. Trese MT, Denisova EV, Katargina LA. Telemedicine with Smart Software for retinopathy of prematurity screening: experience from a program in the USA and prospects for use. *Russian pediatric ophthalmology*. 2014;9(2):5-8. (In Russ).
6. Biten H, Redd TK, Moleta C, et al. Diagnostic Accuracy of Ophthalmoscopy vs Telemedicine in Examinations for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(5):498-504. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0649
7. Begley BA, Martin J, Tufty GT, Suh DW. Evaluation of a Remote Telemedicine Screening System for Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(3):157-161. doi: 10.3928/01913913-20190215-01
8. Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):622-627. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.69
9. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, et al. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. *J AAPOS*. 2016;20(3):220-225. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.01.017
10. Biniwale M, Weiner A, Sardesai S, et al. Early postnatal weight gain as a predictor for the development of retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):429-433. doi: 10.1080/14767058.2017.1381902
11. Pivodic A, Hard AL, Lofqvist C, et al. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(1):21-29. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4502
12. Katargina LA, Slepova OS, Demchenko EN, Osipova NA. The role of the systemic disbalance of serum cytokine levels in pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology*. 2015;(4):16-20. (In Russ).
13. Panova AY. *Faktyory patologicheskogo angiogeneza v patogeneze retinopatii nedonoshennykh. Kliniko-eksperimental'noe issledovanie* [dissertation]. Moscow; 2021. (In Russ).
14. Katargina LA, Osipova NA, Panova AY, et al. The role of catecholamines in the development of pathological retina neovascularization in an experimental model of retinopathy of prematurity in rats. *Doklady Akademii nauk*. 2019;489(3):313-317. (In Russ). doi: 10.31857/s0869-56524893313-317
15. Katargina LA, Osipova NA, Panova AJ, et al. Studying the pathogenic role of catecholamines in the development of retinopathy of prematurity on an experimental model of the disease. *Russian Ophthalmological Journal*. (In Russ). 2019;12(4):64-69. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-64-69
16. Katargina LA, Khoroshilova-Maslova IP, Bondarenko NS, et al. Angiogenic properties of catecholamines from the viewpoint of the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian Ophthalmological Journal*. (In Russ). 2018;11(4):49-54. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54
17. Katargina LA, Denisova EV, Osipova NA, Panova AY. The Role of Monoamines in Regulation of Angiogenesis and Prospects of Their Application in Retinopathy of Prematurity. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2018;13(2):76-80. (In Russ). doi: 10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80
18. Katargina LA, Chesnokova NB, Beznos OV, et al. Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):746-751. (In Russ). doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-746-751
19. Katargina LA, Khoroshilova-Maslova IP, Majbogin AM, et al. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;(3-2):190-194. (In Russ).

20. Zheng Y, Sun Q, Xu X, Wang W. Novel peptide derived from IGF-2 displays anti-angiogenic activity in vitro and inhibits retinal angiogenesis in a model of oxygen-induced retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(9):1261-1275. doi: 10.1111/ceo.13864
21. Eastlake K, Banerjee PJ, Angbohang A, et al. Muller glia as an important source of cytokines and inflammatory factors present in the gliotic retina during proliferative vitreoretinopathy. *Glia*. 2016;64(4):495-506. doi: 10.1002/glia.22942
22. Yu H, Yuan L, Zou Y, et al. Serum concentrations of cytokines in infants with retinopathy of prematurity. *APMIS*. 2014;122(9):818-823. doi: 10.1111/apm.12223
23. Natarajan G, Shankaran S, McDonald SA, et al. Circulating beta chemokine and MMP 9 as markers of oxidative injury in extremely low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2010;67(1):77-82. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c0b16c
24. Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T, et al. Role of MCP-1 and MIP-1alpha in retinal neovascularization during postischemic inflammation in a mouse model of retinal neovascularization. *J Leukoc Biol*. 2003;73(1):137-144. doi: 10.1189/jlb.0302117
25. Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1, and bFGF by TNF-alpha in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(5):409-413. doi: 10.1007/s00417-004-0874-2
26. Hong KH, Ryu J, Han KH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood*. 2005;105(4):1405-1407. doi: 10.1182/blood-2004-08-3178
27. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*. 2008;22(10):1276-1312. doi: 10.1101/gad.1653708
28. Seo MS, Okamoto N, Vinore MA, et al. Photoreceptor-Specific Expression of Platelet-Derived Growth Factor-B Results in Traction Retinal Detachment. *The American Journal of Pathology*. 2000;157(3):995-1005. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64612-3
29. Zehetner C, Kirchmair R, Neururer SB, et al. Systemic upregulation of PDGF-B in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):337-344. doi: 10.1167/iov.13-12978
30. Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*. 2006;168(6):2036-2053. doi: 10.2353/ajpath.2006.050588
31. Lin B, Song X, Yang D, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFRbeta and FGFR1. *Gene*. 2018;654:77-86. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.026
32. Tsioumpekou M, Cunha SI, Ma H, et al. Specific targeting of PDGFRbeta in the stroma inhibits growth and angiogenesis in tumors with high PDGF-BB expression. *Theranostics*. 2020;10(3):1122-1135. doi: 10.7150/thno.37851
33. Li H, Zhu R, Zhao R, et al. Role of TGF-Beta1/SMAD2/3 Pathway in Retinal Outer Deep Vascular Plexus and Photoreceptor Damage in Rat 50/10 Oxygen-Induced Retinopathy. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4072319. doi: 10.1155/2019/4072319
34. Nagineni CN, Samuel W, Nagineni S, et al. Transforming growth factor-beta induces expression of vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells: involvement of mitogen-activated protein kinases. *J Cell Physiol*. 2003;197(3):453-462. doi: 10.1002/jcp.10378
35. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2010;67(4):394-400. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d01a36
36. Saika S. TGFbeta pathobiology in the eye. *Lab Invest*. 2006;86(2):106-115. doi: 10.1038/labinvest.3700375
37. Cerezo AB, Labrador M, Gutierrez A, et al. Anti-VEGF Signaling Mechanism in HUVECs by Melatonin, Serotonin, Hydroxytyrosol and Other Bioactive Compounds. *Nutrients*. 2019;11(10). doi: 10.3390/nu11102421
38. Xu Y, Lu X, Hu Y, et al. Melatonin attenuated retinal neovascularization and neuroglial dysfunction by inhibition of HIF-1alpha-VEGF pathway in oxygen-induced retinopathy mice. *J Pineal Res*. 2018;64(4):e12473. doi: 10.1111/jpi.12473
39. Sarlos S, Rizkalla B, Moravski CJ, et al. Retinal Angiogenesis Is Mediated by an Interaction between the Angiotensin Type 2 Receptor, VEGF, and Angiopoietin. *Am J Pathol*. 2003;163(3):879-887. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63448-7
40. Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, Levy BI. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest*. 2002;82(6):747-756. doi: 10.1097/01.lab.0000017372.76297.eb

ОБ АВТОРАХ

Катаргина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-60374>; e-mail: katargina@igb.ru.

Чеснокова Наталья Борисовна, доктор биологических наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>; E-mail: nchesnokova2012@yandex.ru.

Балацкая Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>; eLibrary SPIN: 4912-5709; e-mail: balnat07@rambler.ru.

Осипова Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-6910>; eLibrary SPIN: 5872-6819; e-mail: natashamma@mail.ru.

***Панова Анна Юрьевна**, младший научный сотрудник; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; <https://orcid.org/0000-0003-2103-1570>; e-mail: annie_panova18@mail.ru.

AUTHORS INFO

Lyudmila A. Katargina, MD, Dr. Med. Sci., professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-60374>; e-mail: katargina@igb.ru.

Natalya B. Chesnokova, Dr. Biol. Sci., professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>; e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru.

Natalya V. Balatskaya, MD, Cand. Med. Sci., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>; eLibrary SPIN: 4912-5709; e-mail: balnat07@rambler.ru.

Natalia A. Osipova; MD, Cand. Med. Sci., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-6910>; eLibrary SPIN: 5872-6819; e-mail: natashamma@mail.ru.

***Anna Yu. Panova**, junior researcher; address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-1570>; E-mail: annie_panova18@mail.ru.