

Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных



Л.А. Катаргина



Н.Б. Чеснокова



О.В. Безнос

Н.А. Осипова, А.Ю. Панова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(4):746–751

Многофакторность патогенеза ретинопатии недоношенных (РН) делает актуальным поиск новых участников развития патологической неоваскуляризации. При этом в последние годы внимание ученых привлекает участие ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии вазопротрофических заболеваний сетчатки. **Цель:** изучение роли АТ-II в патогенезе экспериментальной РН (ЭРН) на оригинальной модели заболевания. **Пациенты и методы.** С целью воспроизведения ЭРН крысят породы Вистар ($n = 15$) вместе с родившей их самкой, начиная с первых суток после рождения, на 14 суток помещали в инкубатор, в котором каждые 12 часов концентрация кислорода менялась от 60 до 15 %. Затем крысят помещали в условия с нормальным содержанием кислорода (21 %). На протяжении эксперимента в помещении поддерживали постоянный температурный (+26 °С) и световой (12 часов день, 12 часов ночь) режим. Контрольную группу составили крысят ($n = 12$), находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода (21 %). Партии крысят опытной ($n = 5$) и контрольной ($n = 4$) группы выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки. Всем крысятам проводили бинокулярную энуклеацию, после этого глазное яблоко вскрывали по лимбу, удаляли роговицу и хрусталик вместе с остатками персистирующей сосудистой сумки и гиалоидной артерии, выделяли сетчатку, в образцах которой измеряли содержание ангиотензина-II (АТ-II) с помощью набора для ИФА. **Результаты.** На 7-е сутки эксперимента уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной группы составил $0,19 \pm 0,02$ пг/мг белка и был достоверно выше по сравнению с данным показателем в группе контроля ($0,12 \pm 0,01$ пг/мг белка). На 14-е и 21-е сутки эксперимента уровень АТ-II не имел достоверных отличий между группами. **Заключение.** На 7-е сутки эксперимента, т.е. на сроке, соответствующем существованию аваскулярных зон сетчатки, в обеих исследуемых группах животных уровень АТ-II был достоверно выше по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о патогенетической роли данного участника РАС в индукции патологической неоваскуляризации при ЭРН и о его возможной прогностической функции до манифестации заболевания, что имеет несомненное практическое значение.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, эксперимент, крысиная модель, патогенез, ренин-ангиотензиновая система

Для цитирования: Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2020;17(4):746–751. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Благодарность. Авторы выражают благодарность руководителю научного экспериментального центра ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России д.б.н. Щипановой А.И. за предоставление лабораторных животных и помощь в соблюдении протокола эксперимента.



Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity

L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, N.A. Osipova, A.Yu. Panova
Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):746–751

The multifactorial nature of the retinopathy of prematurity (ROP) pathogenesis, makes the thorough study of the mechanism of pathological retinal neovascularization actual. However recently the attention of scientists has been attracted by the participation of renin-angiotensin system (RAS) in the development of retinal vasoproliferative diseases. **Purpose:** to study the role of AT-II in the pathogenesis of experimental ROP (EROP) in the original model of the disease. **Material and methods.** To reproduce EROP Wistar rats ($n = 15$) were exposed to the oxygen concentration varying from 60 to 15% every 12 hours for 14 days from the first day after birth followed by room air for 7 days. Throughout the experiment, the room maintained a constant temperature (+26 °C) and light regime (12 hours a day, 12 hours a night) modes. Control rats ($n = 12$) were born and kept under normal oxygen content (21 %). Batches of EROP ($n = 5$) and control ($n = 4$) rats were sacrificed on 7, 14 and 21 days. All rats underwent binocular enucleation, after which every eyeball was opened on the limb, the cornea and lens were removed with the remains of a persistent vascular bag and a hyaloid artery. Retinas were isolated, homogenized and stored at -20 °C. Angiotensin-II (AT-II) in homogenates was measured using the IFA kit. **Results.** On the 7th day of the experiment, the level of AT-II in the retina of the experimental group rats was 0.19 ± 0.02 pg/mg protein that was significantly higher than in controls (0.12 ± 0.01 pg/mg protein). On the 14th and 21st days concentrations of AT-II in EROP and control groups had no significant difference. **Conclusion.** On the 7th day of the experiment, i.e. at the period corresponding to the existence of avascular retinal zones in both groups concentration of AT-II in the retinas of rats with EROP was significantly higher than in controls. This fact indicate the role of this proangiogenic factor in the induction of pathological neovascularization in ROP. Possible prognostic function of this parameter during the period before ROP manifestation has undoubted practical significance.

Keywords: retinopathy of prematurity, rat model, pathogenesis, renin-angiotensin system

For citation: Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A., Panova A.Yu. Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):746–751. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Acknowledgment: A.I. Schipanova for providing animals.

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелая вазо-пролиферативная витреоретинальная патология, которая остается одной из ведущих причин необратимого билатерального нарушения зрительных функций у детей во всем мире [1]. Повышение эффективности лечения РН, а следовательно, увеличение частоты благоприятных исходов заболевания и снижение показателей инвалидности находятся в тесной взаимосвязи с углублением понимания патогенеза заболевания, поскольку, несмотря на многолетние исследования, многие аспекты его до конца не ясны.

Важно отметить, что ретинальный ангиогенез представляет собой крайне сложный процесс, который регулируется многоуровневой системой взаимодействующих про- и ангиогенных факторов [2]. При преждевременном рождении детей васкуляризация сетчатки «вынуждена» завершаться во внеутробных «экстремальных» условиях на фоне развивающегося дисбаланса регуляторных факторов, что в ряде случаев приводит к нарушению данного процесса.

В последние годы внимание ученых привлекает роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе вазо-пролиферативных заболеваний сетчатки. Еще в 1996 г. была выявлена экспрессия мРНК ренина, ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в глазу человека [3]. В 2005 г. была опубликована работа, в которой сообщалось об участии РАС в развитии

сосудистой сети сетчатки у крысят [4]. В ряде клинических испытаний было отмечено, что прием ингибитора АПФ лизиноприла уменьшал частоту развития ретинопатии у пациентов с диабетом [5], что привело к довольно широкому изучению роли РАС в развитии диабетической ретинопатии [6, 7].

Публикации, посвященные исследованию участия данной системы в патогенезе РН, в настоящее время немногочисленны [8–10]. Наше внимание в этом аспекте привлек эффекторный пептид РАС — ангиотензин-II (АТ-II), поскольку было показано, что в дополнение к его хорошо известной гемодинамической активности АТ-II также является фактором роста, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграцию перицитов и гипертрофию гладкомышечных клеток [11], а основным медиатором ангиогенных свойств АТ-II может быть VEGF [12, 13].

Целью нашего исследования стало изучение роли АТ-II в патогенезе экспериментальной ретинопатии недоношенных (ЭРН) на оригинальной модели заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 27 крыс породы Вистар в соответствии с ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики GLP», постановлением главного государственного врача РФ

№ 51 от 29.08.2014 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом.

С целью воспроизведения ЭРН крысят ($n = 15$) вместе с родившей их самкой, начиная с первых суток после рождения, на 14 суток помещали в инкубатор, где каждые 12 часов концентрация кислорода менялась от 60 до 15%. Затем крысят помещали в условия с нормальным содержанием кислорода (21 %). На протяжении эксперимента в помещении поддерживали постоянный температурный (+26 °C) и световой (12 часов день, 12 часов ночь) режим. Контрольную группу составили крысята ($n = 12$), находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода (21 %).

Крысят из каждой группы выводили из эксперимента на 7-е ($n = 9$), 14-е ($n = 9$) и 21-е ($n = 9$) сутки. Всем крысятам проводили бинокулярную энуклеацию, глазное яблоко вскрывали по лимбу, удаляли роговицу и хрусталик вместе с остатками персистирующей сосудистой сумки и гиалоидной артерии, выделяли сетчатку. Каждую сетчатку помещали в 200 мкл литического буфера Lysis buffer-3 (Cloud-Clone Corp., США), гомогенизировали с помощью ультразвукового гомогенизатора UP50H (Hielscher, Германия), центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин. Супернатант замораживали и хранили при -20 °C до исследования. В гомогенатах определяли содержание АТ-II с помощью ИФА-набора ELISA kit for АТ-II (rat) (Cloud-Clone corp., США) и концентрацию белка по Лоури [14].

Таблица 1. Уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы на 7-е сутки эксперимента (пг/мг белка)

Table 1. The content of АТ-II in the rats retina homogenates of the experimental and control groups on the 7th day (pg / mg protein)

№ пробы / № sample	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
1 OD	0,186	0,099
1 OS	0,190	0,092
2 OD	0,168	0,114
2 OS	0,162	0,141
3 OD	0,175	0,151
3 OS	0,192	0,122
4 OD	0,193	0,140
4 OS	0,239	0,121
5 OD	0,223	-
5 OS	0,188	-
Среднее значение / Mean	0,19	0,12
Среднее отклонение / Mean deviation	0,01	0,01
<i>p</i>	0,0009	

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета Statistica 10. Исследуемые выборки подвергнуты тесту на нормальность распределения. Показатели с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (m), достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценена с помощью непараметрического U -критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 7-е сутки эксперимента уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной группы (0,19 пг/мл белка) был достоверно выше по сравнению с данным показателем в группе контроля (0,12 пг/мл белка) ($p < 0,01$) (табл. 1).

Важно отметить, что на данном сроке, согласно проведенным нами ранее исследованиям, и в опытной, и в контрольной группе крысят на периферии сетчатки определялись аваскулярные зоны без признаков патологической вазопротиферации [15].

На 14-е и 21-е сутки эксперимента уровень АТ-II не имел достоверных отличий между группами (табл. 2, 3) за счет значимого роста данного показателя в контрольной группе к 14-м суткам и соразмерного роста в обеих группах к 21-м суткам.

Как нами было описано ранее [15], гистологически на 14-е сутки, т.е. в период окончания воздействия переменных концентраций кислорода, у крысят с ЭРН на периферии сетчатки наблюдается повышенная по сравнению с контролем плотность сосудов капиллярного типа, сопровождающаяся отеком слоя ганглиозных клеток. В препаратах полутонких срезов сетчатки у крысят опытной группы обращает на себя внимание гиперхромность ядер эндотелиальных клеток (в то время как ядра эндотелиальных клеток крысят контрольной группы гипохромны), что свидетельствует об изменениях метаболизма эндотелиальных клеток, характеризующих их повышенный пролиферативный потенциал, а также наличие сосудов с многочисленными ответвлениями. Иммуногистохимическое исследование с антителами к ядерному антигену пролифилирующих клеток (PCNA), проведенное на сетчатках крысят с ЭРН на 14-е сутки, показало положительную экспрессию в ядрах эндотелиальных клеток сосудов сетчатки, что является подтверждением их пролиферативной активности. Выявленные на данном сроке изменения аналогичны 1–2-й стадии активной фазы РН в клинке.

На 21-е сутки у крысят опытной группы отмечаются начальные явления экстраретинальной пролиферации капилляров ганглиозного слоя сетчатки в стекловидное тело, в то время как у крысят контрольной группы состояние сосудистой системы сетчатки на данном сроке не отличается от 14-х суток. Клинически выявленные на данном сроке изменения соответствуют 3 стадии активной фазы РН [15].

Таблица 2. Уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы на 14-е сутки эксперимента (пг/мг белка)**Table 2.** The content of AT-II in the rats retina homogenates of the experimental and control groups on the 14th day (pg / mg protein)

№ пробы / № sample	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
1 OD	0,190	0,142
1 OS	0,163	0,164
2 OD	0,172	0,131
2 OS	0,199	0,168
3 OD	0,210	0,157
3 OS	–	0,218
4 OD	0,153	0,248
4 OS	0,175	0,236
5 OD	0,190	–
5 OS	0,187	–
Среднее значение / Mean	0,18	0,18
Среднее отклонение / Mean deviation	0,01	0,03

Таким образом, на сроке, соответствующем наличию аваскулярных зон сетчатки в обеих исследуемых группах животных, уровень АТ-II в сетчатке крысят с ЭРН достоверно превышал таковой у крысят контрольной группы, что может свидетельствовать о патогенетической роли данного участника РАС в индукции патологической неоваскуляризации при ЭРН, а также о его возможной прогностической роли до манифестации заболевания, что имеет несомненное практическое значение в плане совершенствования системы скрининга РН и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем на сроках, соответствующих непосредственному развитию патологической неоваскуляризации при ЭРН [15], уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы был сопоставим. Более того, при оценке динамики уровня АТ-II в обеих группах животных можно отметить, что в контрольной группе наблюдался рост данного показателя от срока к сроку, в то время как в опытной группе он оставался практически неизменным по сравнению с исходным значением на момент начала проявления ЭРН, что может быть следствием компенсации данного звена регуляции ангиогенеза в указанные сроки и прерывания других патогенетических факторов (рис. 1).

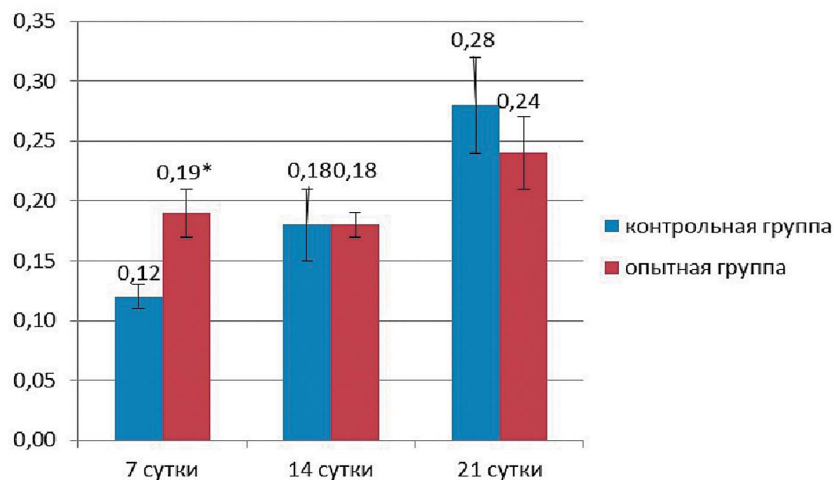
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточная эффективность существующих методов лечения РН, особенно тяжелых атипичных форм заболевания, которые развиваются у выжива-

Таблица 3. Уровень АТ-II в сетчатке крысят опытной и контрольной группы на 21-е сутки эксперимента (пг/мг белка)**Table 3.** The content of AT-II in the rats retina homogenates of the experimental and control groups on the 21th day (pg / mg protein)

№ пробы / № sample	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
1 OD	0,176	0,225
1 OS	0,217	0,249
2 OD	0,242	0,245
2 OS	–	0,254
3 OD	0,215	0,277
3 OS	0,217	–
4 OD	0,255	0,389
4 OS	0,244	0,334
5 OD	0,330	–
5 OS	0,248	–
Среднее значение / Mean	0,24	0,28
Среднее отклонение / Mean deviation	0,03	0,04

ющих недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, делает очевидной необходимость поиска новых подходов к лечению данной патологии. Кроме того, важно отметить, что в настоящее время мониторинг РН предполагает проведение многократных осмотров, являющихся значимой рабочей нагрузкой для врача-офтальмолога, а также оказывающих стрессовое действие на детей и сопряженных с рядом возможных осложнений в связи с развитием окулокардиальных и окулопультмональных рефлексов. При этом следует подчеркнуть, что заболевание развивается менее чем у половины детей группы риска и только у 6,9 %

**Рис. 1.** Динамика содержания АТ-II в гомогенатах сетчатки крысят опытной и контрольной группы (пг/мг белка)Примечание: * — достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,01$).**Fig. 1.** The dynamics of the AT-II content in the rat pups retinal homogenates of the experimental and control groups (pg/mg protein)Note: * — significant difference from the control group ($p < 0.01$).

из них достигает «пороговой» стадии, требующей лечения [16]. С учетом указанных обстоятельств, а также принимая во внимание экономическую составляющую, в последние годы предпринимаются попытки совершенствования существующего протокола скрининга РН. В основе новых подходов лежит поиск дополнительных клинических и, в особенности, лабораторных критериев, позволяющих выявлять пациентов высокого и низкого риска развития РН [17].

Таким образом, вопросы поиска новых подходов к профилактике, лечению и прогнозированию развития РН остаются по-прежнему крайне актуальными, являясь основой для проведения многочисленных исследований во всем мире. Полученные нами данные вносят непосредственный вклад в успешное решение данных проблем. Они позволяют рассматривать высокий уровень АТ-II в сетчатке крысят на 7-е сутки эксперимента, т.е. на сроке, предшествующем неоваскуляризации, в качестве индуктора патологического неангиогенеза при развитии РН. Практическое значение полученных результатов состоит в возможности оценки уровня АТ-II в качестве прогностического признака развития ЭРН, а в плане

экстраполирования на клиническую практику — высокий уровень АТ-II в сыворотке крови недоношенных детей на доклинической стадии РН может служить в качестве потенциального прогностического лабораторного критерия скрининга заболевания. Возможность раннего прогнозирования развития РН позволит на доклинической стадии выделить детей с высоким прогностическим риском в особую группу, что важно в плане коррекции протокола скрининга и тактики ведения таких детей на этапах выхаживания.

Кроме того, полученные данные дают возможность рассматривать АТ-II в качестве мишени для разработки новых методов медикаментозной профилактики развития РН, что, безусловно, требует проведения дальнейших исследований, учитывая влияние данного фактора на сосудистый тонус и риск развития серьезных побочных эффектов, связанных с применением его ингибиторов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Катаргина Л.А. — научное редактирование;
Чеснокова Н.Б. — научное редактирование;
Безнос О.В. — проведение биохимических исследований, редактирование;
Осипова Н.А. — написание текста, оформление библиографии;
Панова А.Ю. — написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yonekawa Y., Thomas B.J., Thanos A., Todorich B., Drenser K.A., Trese M.T., Capone A. Jr. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina*. 2017;37(12):2208–2225. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001719
- Катаргина Л.А., Слепова О.С., Демченко Е.Н., Осипова Н.А. Роль системного дисбаланса цитокинов в патогенезе ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;4:16–20. [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. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya ophthalmologiya*. 2015;4:16–20 (In Russ.)].
- Wagner J., Jan Danser A.H., Derckx F.H., de Jong T.V., Paul M., Mullins J.J., Schalekamp M.A., Ganten D. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for the intraocular renin-angiotensin system. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80:159–163. PMID: 8814748
- Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005;46(3):1069–1077. DOI: 10.1167/iovs.04-0885. PMID: 15728567
- Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellari A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet*. 1998;351:28–31. PMID: 9433426
- Moravski C.J., Skinner S.L., Stubbs A.J. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies. *Am. J. Pathol*. 2003;162:151–160. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63806-0. PMID: 12507898
- Kle Gilbert R.E., Kelly D.J., Cox A.J. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000;43:1360–1367. DOI: 10.1007/s001250051539. PMID: 11126403
- Lonchamps M., Pennel L., Dubault J. Hyperoxia/normoxia-driven retinal angiogenesis in mice: A role for angiotensin II. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002;42:429–432.
- Downie L.E., Hatzopoulos K.M., Pianta M.J., Vingrys A.J., Wilkinson-Berka J.L., Kalloniatis M., Fletcher E.L. Angiotensin type-I receptor inhibition neuroprotective to amacrine cells in a rat model of retinopathy of prematurity. *J. Comp. Neur*. 2010;518(1):41–63. DOI: 10.1002/cne.22205. PMID: 19882719
- Nath M., Chandra P., Halder N., Singh B., Deorari A.K., Kumar A., Azad R., Velpandian T. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity — A Possible Target for Therapeutic Intervention. *PLoS One*. 2016;11(12):0168809. DOI: 10.1371
- Sarlos S., Rizkalla B., Moravski C.J., Cao Z., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Retinal angiogenesis is mediated by an interaction between the angiotensin type 2 receptor, VEGF and angiopoietin. *Am. J. Pathol*. 2003;163(3):879–887.
- 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;82:747–756.
- Asahara T., Chen D., Takahashi T., Fujikawa K., Kearney M., Magner M., Yancopoulos G.D., Isner J.M. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ. Res*. 1998;83:233–240.
- Lowry O., Rozebrough N., Farr A., Randell R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Bio. Chem*. 1951;193:265–275.
- Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Майбогин А.М., Панова И.Г., Осипова Н.А. Патоморфологические особенности развития экспериментальной ретинопатии недоношенных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;3(2):190–194. [Katargina L.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Maybogin M.A., Panova I.G., Osipova N.A. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *International Journal of Applied and Basic Research = Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2017;3(2):190–194 (In Russ.)].
- Quinn G.E., Ying G.S., Bell E.F., Donohue P.K., Morrison D., Tomlinson L.A., Binenbaum G. G-ROP Study Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(12):1383–1389. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.4290
- 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чеснокова Наталья Борисовна
доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Безнос Ольга Валерьевна
научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Осипова Наталья Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Панова Анна Юрьевна
аспирант отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Katargina Lyudmila A.
MD, Professor, head of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Chesnokova Natal'ya B.
Doctor of biological sciences, Professor, head of the department of pathophysiology and biochemistry
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Beznos Olga V.
research officer of the department of pathophysiology and biochemistry
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Osipova Natal'ya A.
PhD, research officer of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Panova Anna Yu.
postgraduate of the department of eye disease of children
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation