

Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, Н.А. Осипова, А.Ю. Панова

Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

Экспериментальное моделирование в офтальмологии как основа разработки новых путей профилактики слепоты и слабовидения у недоношенных детей: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Осипова Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, **тел.:** +7 (495) 625-87-73, **e-mail:** natashamma@mail.ru

Обзор литературы содержит обобщение результатов многолетнего экспериментального исследования патогенеза ретинопатии недоношенных на крысиной модели, проводимого в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, а также данные зарубежных авторов, являющиеся основой поиска путей медикаментозной профилактики развития данного заболевания.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, профилактика, слепота, слабовидение, экспериментальное исследование

Для цитирования: Катаргина Л.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Экспериментальное моделирование в офтальмологии как основа разработки новых путей профилактики слепоты и слабовидения у недоношенных детей: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):141–146. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2869>

Благодаря высокому уровню перинатальной и неонатальной служб, а также разработке и внедрению эффективной системы скрининга, мониторинга и лечения ретинопатии недоношенных (РН) в настоящее время анатомо-функциональные исходы классических ее форм благоприятны. Основной причиной слепоты и слабовидения вследствие РН являются тяжелые формы заболевания, развивающиеся у глубоко недоношенных детей, рефрактерные к существующим методам лечения и требующие длительного ресурсозатратного наблюдения офтальмологом [1, 2].

Учитывая недостаточную эффективность лечения таких форм РН, большое значение, безусловно, имеет профилактика их развития. Однако до настоящего

времени эффективных и доказанных медикаментозных методов предотвращения развития РН или уменьшения тяжести ее течения не существует, что делает актуальным проведение исследований, посвященных данной проблеме. В связи с понятным этическим аспектом, связанным с работой с недоношенными детьми, в разработке новых подходов к профилактике РН ведущую роль играют фундаментальные, в частности экспериментальные, исследования.

Первая экспериментальная модель РН была разработана на котятках еще в 1954 г. [3]. С тех пор объектами исследований становились разные виды животных, совершенствовались схемы моделирования [4]. В настоящее время среди существующих моделей эксперимен-

Lyudmila A. Katargina, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Natalya A. Osipova, Anna Yu. Panova

National Medical Research Center for Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russian Federation

Experimental Simulation in Ophthalmology as a Basis for the Development of New Ways to Prevent Blindness and Low Vision in Premature Infants: Literature Review

The literature review summarizes the results of a long-term experimental study of the pathogenesis of retinopathy of prematurity in a rat model conducted at the National Medical Research Center for Eye Diseases named after Helmholtz, as well as data from foreign authors who are the basis for finding ways to prevent the development of this disease with medication.

Keywords: retinopathy of prematurity, preventive measures, blindness, low vision, experimental simulation

For citation: Katargina Lyudmila A., Pavlenko Tatiana A., Beznos Olga V., Osipova Natalya A., Panova Anna Yu. Experimental Simulation in Ophthalmology as a Basis for the Development of New Ways to Prevent Blindness and Low Vision in Premature Infants: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):141–146. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2869>

тальной РН (ЭРН) наиболее популярными являются модели на грызунах — новорожденных мышатах и крысятах. Данный вид животных в норме рождается с незрелой, не до конца васкуляризированной сетчаткой, а принципы ее васкуляризации схожи с человеческими. В качестве фактора, индуцирующего развитие ретинопатии в эксперименте, выступает воздействие повышенных концентраций кислорода или их колебаний на ранних сроках процесса завершения васкуляризации сетчатки, что вызывает изменения, морфологически схожие с РН у детей [5].

В НИИЦ ГБ им. Гельмгольца была разработана модель ЭРН [6], в которой новорожденных крысят породы Вистар вместе с родившей их самкой на 14 сут помещают в инкубатор, где каждые 12 ч концентрация кислорода циклично изменяется от 60 до 15%. Затем животных переводят в условия с нормальным содержанием кислорода.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований было показано, что в данной модели на 10-е сут у крысят в постэкваториальной зоне сетчатки определяются аваскулярные зоны, что свидетельствует о задержке нормального процесса васкуляризации сетчатки в условиях развития ЭРН, аналогичной наблюдающейся у недоношенных детей. На 14-е сут, т.е. в период окончания воздействия переменных концентраций кислорода, у крысят с ЭРН на периферии сетчатки отмечаются изменения, аналогичные 1–2-й стадии активной фазы РН в клинике. На 18-е сут определяются начальные явления экстраретинальной пролиферации капилляров ганглиозного слоя сетчатки в стекловидное тело, что соответствует 3-й стадии активной фазы РН. 28-е сут соответствуют начальному регрессу РН [7].

Сходство морфологических изменений ЭРН и РН у детей позволяет изучать биохимические и иммунологические факторы патогенеза РН в эксперименте и проводить поиск способов влияния на их уровень. Экспериментальное исследование патогенеза РН проводится на базе НИИЦ ГБ им. Гельмгольца с 2014 г., и обобщение его результатов на данный период времени представляет большой научный и практический интерес.

В настоящее время общеизвестно, что ключевую роль в развитии РН играет дисбаланс регулирующих ретинальных ангиогенных факторов, развивающийся вследствие того, что процесс васкуляризации сетчатки при преждевременном рождении ребенка «вынужден» завершаться во внеутробных, «агрессивных» для себя условиях.

Значение части про- и антиангиогенных факторов (VEGF-A, IGF-1, HIF- α) в патогенезе РН хорошо изучено [8–10]. Однако, безусловно, спектр таких факторов гораздо шире. Внимание ученых разных стран в данном аспекте привлекли моноамины и компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ангиогенные свойства которых были продемонстрированы в ряде исследований, посвященных другим вазопротрофическим состояниям [11–18]. В исследовании, проводимом в НИИЦ ГБ им. Гельмгольца, акцент сделан именно на изучении данных факторов. В частности, широкие перспективы для последующего внедрения в клинику продемонстрировала оценка содержания моноаминов (норадреналина, дофамина и предшественника дофамина L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА)) в сетчатке и плазме крови экспериментальных животных и одного из компонентов РАС — ангиотензина II (АТ II) в сетчатке экспериментальных животных, проводимая на основных этапах патологического процесса.

Анализ содержания моноаминов в сетчатке показал, что на 7-е сут, соответствующие существованию периферических ретинальных аваскулярных зон, достоверных различий по содержанию катехоламинов в группе ЭРН и в контрольной группе выявлено не было, но было отмечено, что уровень норадреналина в обеих группах был значительно и достоверно снижен по сравнению с уровнем L-ДОФА, непосредственного предшественника дофамина (см. рисунок).

На 14-е сут, когда, согласно результатам проведенных ранее исследований, у крысят с ЭРН выявляется экспрессия антигена PCNA в клетках эндотелия, свидетельствующая об активизации их репликативного потенциала, содержание L-ДОФА, дофамина и норадреналина

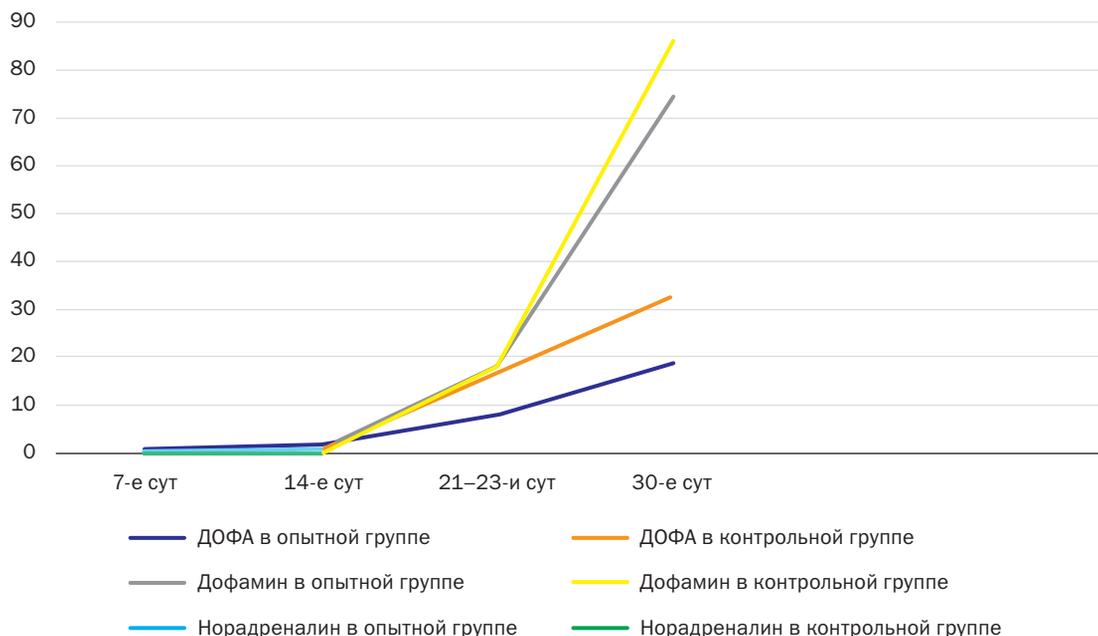


Рисунок. Динамика уровня моноаминов в сетчатке крысят
Figure. Dynamics of monoamine levels in the retina of infant rats

в сетчатке опытной группы было достоверно повышено по сравнению с контролем. При анализе данного этапа эксперимента, когда в группе крысят с ЭРН еще нет выраженной вазопротрофикации, а в контрольной группе завершается процесс васкуляризации сетчатки, отмечено нарастание уровня норадреналина в опытной группе по сравнению с контрольной, что может иметь важное патогенетическое значение в индукции патологического ангиогенеза при ЭРН.

На 21–23-и сут, соответствующие пику неоваскуляризации в применяемой модели ЭРН, норадреналин в сетчатке крысят обеих групп не определялся, в то время как L-ДОФА был достоверно ниже в сетчатке крысят с ЭРН по сравнению с группой контроля, а уровень дофамина был сравним в обеих исследуемых группах и сопоставим с уровнем L-ДОФА в контрольной группе [19, 20].

На основании данных, полученных в отношении дофаминового обмена на указанных сроках, было сделано заключение о критическом «расходовании» L-ДОФА для синтеза дофамина в период активного образования патологических сосудов в сетчатке крысят с ЭРН как попытке «торможения» данного процесса. Следует упомянуть о том, что в крысиных моделях РН патологический процесс всегда носит обратимый характер, достигая лишь 3-й стадии, и данный механизм может принимать непосредственное участие в индукции обратного развития неоваскуляризации [19, 20].

На 30-е сут, соответствующие началу регресса ЭРН со снижением сосудистой активности, содержание и дофамина, и L-ДОФА в сетчатке крысят с ЭРН было снижено по сравнению с группой контроля. Более того, при оценке динамики содержания L-ДОФА в сетчатке крысят обеих групп была отмечена большая степень его нарастания в контрольной группе, что позволило сделать заключение о том, что недостаток данного катехоламина, а значит, и недостаточное проявление его антиангиогенных свойств вносят вклад в развитие бесконтрольной неоваскуляризации сетчатки в процессе развития ЭРН [20].

Результаты исследования моноаминов в плазме крови показали, что на 14-е сут содержание норадреналина и дофамина в опытной группе не отличалось от такового в контрольной. Это говорит о преобладании регулирующей функции норадреналина на местном, а не системном уровне. Было выявлено достоверное снижение уровня L-ДОФА в опытной группе (на 25%). Учитывая сравнимую концентрацию дофамина в двух группах, было высказано предположение о наличии более активного его синтеза и замедлении распада в опытной группе для поддержания постоянной концентрации на системном уровне. Кроме того, снижение L-ДОФА в системном кровотоке позволило рассматривать его как потенциальный лабораторный предиктор развития тяжелых форм РН на стадии ранних клинических изменений у недоношенных детей и одновременно с этим нормализацию его уровня — как новый подход к профилактике развития таких форм.

На 21-е сут в плазме крови не было выявлено достоверных различий по содержанию норадреналина. Уровень L-ДОФА повышался по сравнению с 14-ми сут и был достоверно ниже в плазме крысят с ЭРН (на 43%), помимо этого, появилась тенденция к снижению уровня дофамина у крысят с ЭРН. Это говорит об истощении компенсаторных возможностей в поддержании концентрации дофамина на уровне контрольных значений

и позволяет предположить наличие влияния сниженной концентрации L-ДОФА на течение ЭРН и возникающую на данном сроке неоваскуляризацию.

На 30-е сут в плазме не было выявлено достоверных различий по содержанию ни одного из катехоламинов. Таким образом, регресс ЭРН сопровождался нормализацией системного уровня катехоламинов и достижением их контрольных значений [21]. Выявленные системные изменения уровня катехоламинов говорят о вовлечении системных регуляторных механизмов в патогенез РН, что должно учитываться при поиске новых методов профилактики этого заболевания [21].

Анализ содержания АТ II в сетчатке крысят продемонстрировал, что на 7-е сут эксперимента уровень данного показателя в опытной группе был достоверно повышен по сравнению с таковым в группе контроля. На 14-е и 21-е сут эксперимента уровень АТ II не имел достоверных отличий между группами за счет значимого роста данного показателя в контрольной группе к 14-м сут и соразмерного роста в обеих группах к 21-м сут. 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 [22].

Следует подчеркнуть, что для решения задачи поиска новых путей профилактики РН особо значимым является выяснение патогенетического значения изучаемых факторов на ранних, «доклинических» стадиях ретинопатии — до начала патологической васкуляризации (на сроке существования аваскулярных зон) и на этапе ее индукции. И данные, полученные в проводимом в НИИЦ ГБ им. Гельмгольца экспериментальном исследовании, свидетельствуют о важной роли L-ДОФА, норадреналина и АТ II в регуляции ангиогенеза именно на данных сроках. Эти результаты стали основанием для предположения о том, что нормализация уровня данных факторов путем медикаментозного воздействия может стать новым подходом к профилактике развития РН.

Одним из исследований, проводимых в данном направлении, в настоящее время является оценка эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), снижающих уровень АТ II, для предотвращения появления признаков ЭРН у крысят в эксперименте. По предварительным данным, применение ингибитора АПФ эналаприлата начиная с доклинического срока развития ЭРН приводило к снижению активности РАС у крысят с ЭРН на критическом сроке развития ретинопатии (сроке дебюта заболевания в используемой экспериментальной модели). Однако показанная в работе высокая токсичность эналаприлата свидетельствует о том, что данный препарат не только подавляет патологическую неоваскуляризацию при развитии РН, но и оказывает негативное влияние на нормальный рост сосудов в других незрелых органах новорожденных крысят, а также, вероятно, вызывает значимые, несовместимые с жизнью гемодинамические сдвиги [23]. В связи с этим планируется продолжить работу и провести коррекцию сроков введения препарата и его дозировки для достижения баланса эффективности и безопасности применения с целью профилактики развития РН у детей, а также оценить эти параметры при применении других препаратов из данной группы.

Другим направлением исследований является изучение влияния препарата L-ДОФА на развитие ЭРН

при воздействии на ранних стадиях патологического процесса, учитывая выявленное снижение его системного уровня.

Также в связи с полученными данными о роли нарастания концентрации норадреналина в сетчатке крысят с ЭРН на сроке до патологической васкуляризации несомненный интерес представляет рассмотрение в качестве средств профилактики РН агонистов/блокаторов β -адренергических рецепторов (β -АР).

На сегодняшний день проведен целый ряд экспериментальных исследований, посвященных данному вопросу. В одном из исследований на мышинной модели РН было показано, что применение β -адреномиметика изопrenalина приводило к снижению уровня VEGF-A и торможению образования неоваскулярных пучков [24]. Еще одна группа ученых при применении антагониста β -АР тимолола в сетчатке крысят с ЭРН наблюдала снижение VEGF-A параллельно со снижением тяжести ретинопатии [25].

На основе многообещающих результатов доклинических исследований был проведен ряд клинических работ. Так, изучались эффективность и безопасность применения внутрь пропранолола у глубоко недоношенных новорожденных с РН с очень низкой массой тела при рождении. Как показали четыре недавних метаанализа, применение пропранолола сводит к минимуму прогрессирование заболевания и снижает необходимость проведения лазерной коагуляции сетчатки и применения анти-VEGF-препаратов [26–29].

Важно отметить, что уровень VEGF в плазме недоношенных детей оставался неизменным у пациентов, получавших пропранолол [30], подтверждая наблюдения, полученные на мышинной модели заболевания, а именно, что пропранолол избирательно противодействует VEGF, вырабатываемому в гипоксической сетчатке, и не влияет на его уровень в структурах, находящихся в условиях нормоксии. Это является большим преимуществом по сравнению с анти-VEGF-препаратами, основной проблемой применения которых является снижение системной концентрации VEGF и связанное с этим потенциальное негативное влияние на незрелые органы недоношенного ребенка. Однако прием пропранолола внутрь, несомненно, связан с риском побочных явлений, обусловленных неселективной блокадой β -адренорецепторов, а именно кардиореспираторных осложнений, таких как брадикардия, бради/апноэ, гипотония, что требует прерывания лечения.

Учитывая проблемы безопасности, возникающие в результате системного применения, было принято решение изучить эффективность и безопасность местного применения пропранолола. Было показано, что применение 0,1% глазных микрокапель пропранолола демонстрирует высокий профиль безопасности, но не предотвращает прогрессирования РН [31], в то время как 0,2% глазные микрокапли пропранолола сохраняют профиль безопасности и при этом показывают положительный эффект в плане остановки прогрессирования РН [32]. В исследовании с применением 0,1% микрокапель их введение инициировали во 2-й стадии РН, а в исследовании с 0,2% каплями лечение начинали с 1-й стадии РН, делая ставки на то, что более раннее лечение более эффективно. Однако в ходе второго исследования было обнаружено, что у недоношенных детей, получавших пропранолол до развития РН (по кардиологическим показаниям), наблюдалось более агрессивное течение РН, что позволило предположить,

что пропранолол эффективен не в качестве средства профилактики, а только при его применении в пролиферативную фазу [32].

Безусловно, требуется продолжение исследований в данном направлении с целью формулирования обоснованных выводов относительно сроков начала терапии, а также схем инстилляций.

Таким образом, экспериментальное моделирование РН позволяет проводить изучение патогенеза данного заболевания и выстраивать патогенетически обоснованный базис для разработки медикаментозных способов профилактики РН, в перспективе приводящих к снижению процента инвалидности по зрению среди недоношенных детей.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Катаргина — разработка концепции исследования, научное редактирование.

Т.А. Павленко — построение плана исследования, научное редактирование.

О.В. Безнос — проведение биохимических исследований.

Н.А. Осипова и А.Ю. Панова — контроль соблюдения условий эксперимента, выполнение инъекций лабораторным животным, забор биологического материала, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Lyudmila A. Katargina — development of the research concept, editing.

Tatiana A. Pavlenko — development of the research concept, editing.

Olga V. Beznos — conducting biochemical research.

Natalya A. Osipova and Anna Yu. Panova — monitoring compliance with experimental conditions, performing injections to laboratory animals, sampling biological material, collection and analysis of literary sources, writing and editing.

All the authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.А. Катаргина

<https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Т.А. Павленко

<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

О.В. Безнос

<https://orcid.org/0000-0002-1799-5038>

Н.А. Осипова

<https://orcid.org/0000-0002-3151-6910>

А.Ю. Панова

<https://orcid.org/0000-0003-2103-1570>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Quinn G. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye Brain*. 2016;8(31):31–36. doi: <https://doi.org/10.2147/EB.S94436>
2. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(5):625–631. doi: <https://doi.org/10.1111/dmnc.15468>
3. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;38(7):397–432. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.38.7.397>
4. Grossniklaus HE, Kang SJ, Berglin L. Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):500–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.05.003>
5. Катаргина Л.А., Осипова Н.А. Основные принципы экспериментального моделирования ретинопатии недоношенных на животных // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2014. — Т. 7. — № 1. — С. 56–60. — doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj37602> [Katargina LA, Osipova NA. The basic strategy of development an animal model of retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2014;7(1):56–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj37602>]
6. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. и др. Экспериментальное исследование патогенеза ретинопатии недоношенных как перспективное направление поиска новых медикаментозных подходов к ее профилактике и лечению // *Российский офтальмологический журнал*. — 2016. — Т. 9. — № 1. — С. 68–73. — doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-68-72> [Katargina LA, Chesnokova NB, Beznos OV, et al. An experimental Study of the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity as a Promising Direction of Search for New Medicinal Approaches to its Prevention and Treatment. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(1):68–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-68-72>]
7. 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. — Т. 3. — № 2. — С. 190–194. — doi: <https://doi.org/10.17513/mjpf.11424> [Katargina LA, Khoroshilova-Maslova IP, Maybogin MA, et al. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017;3(2):190–194. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/mjpf.11424>]
8. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):173–178. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423f35>
9. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14(Suppl. A):140–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.03.030>
10. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2515–2526. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208129>
11. 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: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80> [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. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian pediatric ophthalmology*. 2018;13(2):76–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80>]
12. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(51):20730–20735. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1108696108>
13. Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol*. 2010;6(12):1863–1881. doi: <https://doi.org/10.2217/fon.10.142>
14. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1835–1842. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01361.x>
15. Dal Monte M, Cammalleri M, Mattei E, et al. Protective effects of $\beta 1/2$ adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(1):59–73. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15263>
16. 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: <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000017372.76297.eb>
17. Wilkinson-Berka JL, Rana I, Armani R, Agrotis A. Reactive oxygen species, Nox and angiotensin II in angiogenesis: implications for retinopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(10):597–615. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20120212>
18. Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, Ahmad S. Role of Tissue Renin-angiotensin System and the Chymase/angiotensin-(1-12) Axis in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Curr Med Chem*. 2017;24(28):3104–3114. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170407141955>
19. 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. 49–55. — doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54> [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*. 2018;11(4):49–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54>]
20. 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: <https://doi.org/10.1134/S160767291906005X> [Katargina LA, Osipova NA, Panova AY, et al. The role of catecholamines in the development of pathological neovascularization of the retina in an experimental model of retinopathy of prematurity in rats. *Proceedings of the Academy of Sciences*. 2019;489(3):313–317. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S160767291906005X>]
21. Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю. и др. Оценка прогностической значимости системного уровня моноаминов в развитии ретинопатии недоношенных в эксперименте // *Современные технологии в медицине*. — 2021. — Т. 13. — № 3. — С. 41–46. — doi: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.05> [Katargina LA, Osipova NA, Panova AY, et al. Prognostic value estimation of monoamines systemic level in retinopathy of prematurity in experiment. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021;13(3):41–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.05>]
22. 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: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751> [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: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751>]
23. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А. и др. Эналаприлат как новое средство профилактики развития ретинопатии недоношенных // *Биомедицинская химия*. — 2023. — Т. 69. — № 2. — С. 97–103. — doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20236902097> [Katargina LA, Chesnokova NB, Pavlenko TA, et al. Enalaprilat as a new means of preventing the development of retinopathy of prematurity. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2023;69(2):97–103 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20236902097>]
24. Dal Monte M, Martini D, Latina V, et al. Beta-adrenoreceptor (b-AR) agonism influences retinal responses to hypoxia in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2181–2192. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9408>
25. Ricci B, Ricci F, Maggiano N. Oxygen-induced retinopathy in the newborn rat: morphological and immunohistological

findings in animals treated with topical timolol maleate. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):136–139. doi: <https://doi.org/10.1159/000027483>

26. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD011893. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011893>

27. Stritzke A, Kabra N, Kaur S, et al. Oral propranolol in prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2019;39(12):1584–1594. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0503-x>

28. Kong HB, Zheng GY, He BM, et al. Clinical efficacy and safety of propranolol in the prevention and treatment of retinopathy of prematurity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr*. 2021;9:631673. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.631673>

29. Shafique MA, Haseeb A, Uddin MMN, et al. Effectiveness of propranolol in preventing severe retinopathy of prematurity: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2023;259:141–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.11.012>

30. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr*. 2013;163(6):1570–1577.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.049>

31. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. *Pediatr Res*. 2017;81(2):307–314. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.230>

32. Filippi L, Cavallaro G, Berti E, et al. Propranolol 0.2% eye micro-drops for retinopathy of prematurity: a prospective phase IIB study. *Front Pediatr*. 2019;7:180. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00180>

Статья поступила: 12.07.2024, принята к печати: 16.04.2025

The article was submitted 12.07.2024, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Осипова Наталья Анатольевна, к.м.н. [**Natalya A. Osipova**, MD, PhD]; **адрес:** 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19 [**address:** 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya Str., Moscow, 105062, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 625-87-73; **e-mail:** natashamma@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5872-6819

Катаргина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор [**Lyudmila A. Katargina**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** katargina@igb.ru

Павленко Татьяна Аркадьевна, к.м.н. [**Tatyana A. Pavlenko**, MD, PhD]; **e-mail:** tanya1975_@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 7940-3050

Безнос Ольга Валерьевна [**Olga V. Beznos**, MD]; **e-mail:** olval2011@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7894-5162

Панова Анна Юрьевна, к.м.н. [**Anna Yu. Panova**, MD, PhD]; **e-mail:** annie_panova18@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9930-4813