



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-63-66>

Изучение роли системного уровня ангиотензина-II в развитии ретинопатии недоношенных

Н.А. Осипова[✉], Н.Б. Чеснокова, Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, А.Ю. Панова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — изучение роли системного уровня ангиотензина II (АТ-II) в патогенезе ретинопатии недоношенных (РН) и его прогностического значения. **Материал и методы.** Группа риска развития РН из 34 недоношенных детей обследована согласно принятому в РФ протоколу офтальмологического скрининга РН. Ретроспективно дети были разделены на 2 группы: дети без РН ($n = 15$) и дети с развившейся РН ($n = 19$). Средний гестационный возраст детей в группе без РН составил $28,12 \pm 0,64$ нед, средняя масса тела при рождении — $1164,0 \pm 118,6$ г. Аналогичные показатели в группе детей с РН составили $27,8 \pm 0,6$ нед и $1142,6 \pm 108,4$ г соответственно. Дети двух групп были сравнимы по степени общесоматической отягощенности. У детей каждой группы на сроках 32–35 и 36–39 нед постконцептуального возраста (ПКВ) в сыворотке крови определяли концентрацию АТ-II методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** На сроке 32–35 нед ПКВ среднее значение уровня АТ-II в сыворотке крови недоношенных детей с развившейся РН было достоверно выше, чем у детей без РН ($p = 0,03$), на сроке 36–39 нед ПКВ статистически значимой разницы между уровнями изучаемого показателя в исследуемых группах детей не выявлено ($p = 0,73$). **Заключение.** Определена триггерная роль системного уровня АТ-II в развитии РН; высокие значения данного показателя на сроках дебюта РН можно рассматривать в качестве раннего прогностического фактора развития патологии.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; патогенез; скрининг; ангиотензин; ренин-ангиотензиновая система

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Осипова Н.А., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Панова А.Ю. Изучение роли системного уровня ангиотензина-II в развитии ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 63–6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-63-66>

The systemic angiotensin-II role in the development of retinopathy of prematurity

Nataly A. Osipova[✉], Nataly B. Chesnokova, Lyudmila A. Katargina, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Anna Yu. Panova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia
natashamma@mail.ru

Purpose: to determine the role of the systemic angiotensin II (AT-II) in the pathogenesis of retinopathy of prematurity (ROP) and assess its prognostic value. **Material and methods.** 34 premature infants at risk of developing ROP were examined according to the ophthalmological ROP screening protocol adopted in the Russian Federation. Retrospectively, the infants were divided into 2 groups: those without ROP ($n = 15$) and those with developed ROP ($n = 19$). The average gestational age of those without ROP was 28.12 ± 0.64 weeks, their average body weight at birth was 1164 ± 118.6 g. The respective values for the group with ROP were 27.8 ± 0.6 weeks and 1142.6 ± 108.4 g. The two groups had similar extent of general somatic burden. At 32–35 weeks and 36–39 weeks of post-conceptual age (PCA), the infants of both groups were tested for the concentration of AT-II in blood serum using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** on the 32–35 week of PCA, the average level of AT-II in blood serum of premature infants of the ROP group was significantly increased as compared

to that of the non-ROP group ($p = 0.03$), while on the 36–39 week of PCA no statistically significant difference between the AT-II levels in the examined groups was found ($p = 0.73$). **Conclusion.** We established that the systemic AT-II level has a trigger role in the development of ROP. A high level of this parameter found at the onset of ROP can be considered as an early prognostic criterion for the risk of ROP development.

Keywords: retinopathy of prematurity; pathogenesis; screening, angiotensin; renin-angiotensin system

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Osipova N.A., Chesnokova N.B., Katargina L.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Panova A.Yu. The systemic angiotensin-II role in the development of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 63-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-63-66>

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — это гормональная система организма, основной функцией которой является регуляция артериального давления и перфузии тканей. Один из ключевых ферментов РАС — ренин — секретируется почками и расщепляет постоянно находящийся в крови ангиотензиноген, продуцируемый печенью, до декапептида ангиотензина I (АТ-I). Далее под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который в основном продуцируется в легких, декапептид АТ-I превращается в октапептид ангиотензин II (АТ-II). Последний является сильным вазоконстриктором, и основная его роль заключается в поддержании жидкостного гомеостаза в организме [1].

Известно, что помимо центральной РАС в некоторых органах, в частности в глазу, имеется локальная РАС [2]. Предположение о продукции ренина цилиарным телом было высказано еще в 1987 г. [3]. В 1996 г. была выявлена экспрессия мРНК ренина, ангиотензиногена и АПФ в человеческом глазу [4]. В дальнейшем существование внутриглазной РАС было подтверждено в ряде других исследований [3, 5, 6]. В частности, на животных моделях было обнаружено, что компоненты РАС присутствуют в кровеносных сосудах и слое ганглиозных клеток сетчатки и могут участвовать в регуляции ранних стадий ее васкуляризации [7].

Наиболее важным эффектором РАС является АТ-II. Помимо мощных вазоконстрикторных свойств в целом ряде работ была выявлена его проангиогенная активность, в частности показана VEGF-A-опосредованная способность стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграцию перицитов и гипертрофию гладкомышечных клеток [8, 9]. Кроме того, показано, что АТ-II является основным стимулятором НАДФ-оксидазы, которая продуцирует активные формы кислорода и участвует в регуляции ангиогенеза [10]. Получены также данные о том, что повышенный уровень АТ-II в сетчатке при диабетической ретинопатии (ДР) способствует активации воспаления, окислительного стресса, нейродегенерации и эндотелиальной дисфункции [11].

Ввиду наличия универсального рецепторного аппарата для АТ-II в структурах глаза на развитие различной офтальмопатологии, помимо локальной секреции, безусловно, может оказывать влияние и системный уровень данного пептида.

ЦЕЛЬ работы — изучение роли системного уровня АТ-II в патогенезе РН и его прогностического значения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 34 недоношенных ребенка группы риска развития ретинопатии недоношенных (РН). Офтальмологическое обследование осуществлялось согласно принятому в РФ протоколу скрининга РН. Ретроспективно

дети были разделены на 2 группы: 1-я группа — дети без РН ($n = 15$) и дети с развившейся РН ($n = 19$) (как с самопроизвольным, так и 2-я группа — с индуцированным регрессом). Средний гестационный возраст детей в группе без РН составил $28,12 \pm 0,64$ нед (26–31 нед), средняя масса тела при рождении — $1164,0 \pm 118,6$ г (720–1320 г). Аналогичные показатели в группе детей с РН составили $27,8 \pm 0,6$ нед (26–30 нед) и $1142,6 \pm 108,4$ г (690–1220 г) соответственно. Дети двух групп были сравнимы по степени общесоматической отягощенности.

У детей каждой группы концентрацию АТ-II в сыворотке крови определяли на сроках 32–35 нед (средний срок дебюта РН) и 36–39 нед постконцептуального возраста (ПКВ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностического набора ELISA kit for Angiotensin II (Cloud Clone Corp, США). Для исследования использовались образцы сыворотки крови, полученные с целью проведения плановых биохимических обследований детей в процессе мониторинга их общесоматического статуса.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 22) и статистического пакета Microsoft Excel. Достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На сроке 32–35 нед у детей 1-й группы (без РН) офтальмоскопически выявлялись аваскулярные зоны различной протяженности (II–III); у детей 2-й группы (с РН) в 57,9 % случаев выявлялась аваскулярная зона II–I, а в 42,1 % выявлялась РН I–II стадии. На сроке 36–39 нед у детей 1-й группы определялись аваскулярные зоны III, у детей 2-й группы в 55,6 % случаев отмечалась РН II стадии с последующим самопроизвольным регрессом, у 44,4 % — пороговая стадия РН (в том числе у одного ребенка — задняя агрессивная РН).

На сроке 32–35 нед ПКВ среднее значение уровня АТ-II в сыворотке крови недоношенных детей 2-й группы было достоверно повышено по сравнению с данным показателем детей без РН ($p = 0,03$) (таблица).

На сроке 36–39 нед ПКВ статистически значимой разницы между уровнями изучаемого показателя в исследуемых группах детей получено не было ($p = 0,73$) (таблица).

Особый интерес представляет сравнение динамики уровня АТ-II в двух группах: выявляется тенденция к повышению уровня АТ-II у детей без РН по мере «созревания» и тенденция к снижению уровня АТ-II в группе заболевших детей по мере прогрессирования РН (рисунок).

Полученные данные можно интерпретировать как свидетельство важной роли АТ-II именно на этапе индукции

Таблица. Средний уровень АТ-II в сыворотке крови детей двух групп в исследуемые сроки, пг/мл (АТ-II — ангиотензин II, ПКВ — постконцептуальный возраст)
Table. The average level of AT-II in the serum of children of the two groups in the studied periods, pg/ml (AT-II — angiotensin II, PCA — post-conceptual age)

Группа детей Children	32–35 нед ПКВ 32–35 weeks PCA	36–39 нед ПКВ 36–39 weeks PCA
Без РН Without ROP	46,0 ± 3,2	63,2 ± 13,3
С развившейся РН With ROP	72,9* ± 10,5	57,9 ± 11,1

Примечание. * — различие между группами достоверно, $p < 0,05$.
Note. * — difference between groups is significant, $p < 0,05$.

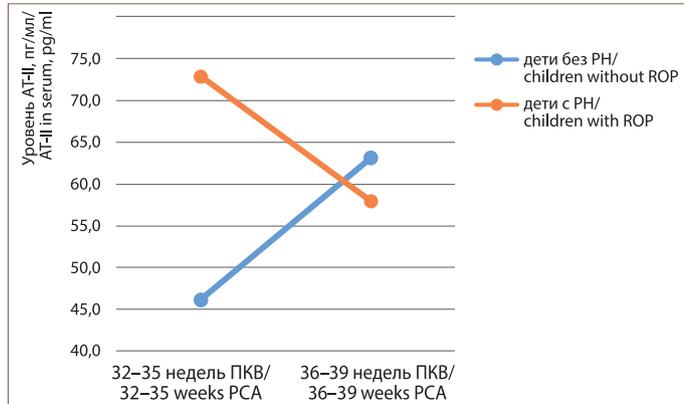


Рисунок. Динамика уровня АТ-II в сыворотке крови детей исследуемых групп, пг/мл (АТ-II — ангиотензин II, ПКВ — постконцептуальный возраст)
Figure. Dynamics of the AT-II in the serum of children of the examined groups, pg/ml (AT-II — angiotensin II, PCA — post-conceptual age)

патологической васкуляризации сетчатки при РН. По мере прогрессирования патологического процесса, по-видимому, приоритетное значение приобретают другие проангиогенные факторы.

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом наличия и системной, и локальной продукции АТ-II оценка патогенетической роли данного пептида на разных уровнях может служить для решения разных практических задач: оценка локального уровня АТ-II может иметь значение в большей степени для разработки новых методов лечения, а системного содержания — для разработки новых способов прогнозирования течения и исхода заболевания.

Анализу локального уровня различных компонентов РАС (в тканях глаза) при развитии РН посвящен целый ряд исследований. В эксперименте показано многократное увеличение экспрессии мРНК ренина, ангиотензиногена, рецептора к АПФ и АТ-I в сетчатке крысят с кислород-индуцированной ретинопатией (КИР) по сравнению с крысятами, содержащимися в условиях нормоксии. В ряде клинических исследований продемонстрирован повышенный уровень компонентов РАС в стекловидном теле у детей при РН по сравнению с их уровнем у детей, прооперированных по поводу врожденной катаракты [1]. В нашей недавней работе выявлено повышение уровня АТ-II в сетчатке крысят с экспериментальной РН на 7-е сутки эксперимента, т. е. на сроке, предшествующем развитию патологической неоваскуляризации, что позволило нам обратить особое внимание на данный фактор и рассматривать его в качестве одного из индукторов развития РН [12].

Полученные данные об участии РАС в развитии РН стали основанием для изучения эффективности препаратов, влияющих на активность различных компонентов данной системы, которые давно применяются в кардиологической практике, лечении и профилактике развития РН. Еще одним основанием для инициирования данного направления исследований стали данные о том, что ингибирование АПФ может быть потенциальным способом остановки прогрессирования ретинопатии при диабете [13].

В отношении РН в одной из работ было также показано, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ1 значительно снижают экспрессию VEGF при развитии патологии [7]. В другой работе получены данные о том, что на фоне интравитреального введения антагониста рецептора АТ1 валсартана, при КИР в сетчатке отмечается значительно большая выживаемость астроцитов, улучшенная ревазуляризация сетчатки и подавление преретинальной неоваскуляризации и реактивности клеток Мюллера. Было сделано заключение о том, что блокаторы рецептора АТ1 оказывают защитное действие в отношении глиальных клеток и кровеносных сосудов при КИР [14]. В то же время еще в одном исследовании оценка содержания рецептора АТ2 в сетчатке с помощью ПЦР в режиме реального времени, иммуногистохимических методов исследования и ауторадиографии *in vitro* показала, что этот рецептор присутствует в неонатальной сетчатке в большем количестве, чем рецептор АТ1, его уровень увеличен у животных с экспериментальной КИР, и блокада именно рецептора АТ1 подавляет патологический ангиогенез в сетчатке [15].

Вместе с тем следует обратить внимание на сообщение о развитии тяжелой РН у детей, не соответствующей их зрелости при рождении и общесоматическому статусу, если мать во время беременности принимала ингибитор АПФ [16]. Это может свидетельствовать о том, что ингибиторы АПФ подавляют не только патологическую неоваскуляризацию, но и нормальную васкуляризацию глаз и других органов, о чем, безусловно, следует помнить при разработке новых подходов к лечению РН, основанных на применении препаратов данной группы.

В нашей работе изучено системное содержание АТ-II у недоношенных детей на этапах дебюта РН и ее дальнейшего прогрессирования в сравнении с данным показателем у недоношенных детей группы риска развития патологии. Выявлено значительное повышение содержания АТ-II у детей с РН на этапе индукции патологического ангиогенеза при РН, что имеет огромное значение для поиска новых подходов к скринингу и мониторингу РН, поскольку может рассматриваться в качестве лабораторного критерия ее развития и прогрессирования. Поскольку для анализа используются образцы сыворотки крови, полученные в рамках плановых биохимических обследований недоношенных детей, данный подход не требует дополнительных вмешательств и не создает угрозы здоровью детей.

Возможность раннего прогнозирования развития РН в дополнение к анализу клинических факторов риска позволит на доклинической стадии выделить детей с высоким прогностическим риском в особую группу, что важно в плане коррекции тактики ведения таких детей на этапах выхаживания. Формирование таких групп имеет особое значение для перинатальных центров, в которых оказание специализированной офтальмологической помощи не организовано на месте. При появлении показаний к лечению такие дети требуют транспортировки, которая может быть организована заблаговременно при выявлении лабораторных критериев развития неблагоприятных форм РН.

Основным ограничением данного исследования является относительно небольшое количество пациентов, недостаточное, в частности, для корректной интерпретации данных, полученных в динамике, что, однако, не умаляет ценности выявленного направления научно-практического поиска совершенствования системы скрининга РН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной работы подтвердили патогенетическую роль АТ-II в развитии РН. Особая значимость исследования состоит в выявлении триггерной роли системного уровня АТ-II и определении возможности рассмотрения его высоких значений на сроках дебюта РН в качестве лабораторного прогностического критерия. Планируется продолжение работы с целью формирования выборки большего объема для подтверждения и уточнения полученных результатов и определения пороговых значений системного уровня АТ-II для возможности внедрения нового лабораторного маркера развития РН в клиническую практику.

Литература/References

1. Nath M, Chandra P, Halder N, Singh B, et al. Involvement of renin-angiotensin system in retinopathy of prematurity - A possible target for therapeutic intervention. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0168809. doi: 10.1371/journal.pone.0168809
2. Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist attenuates lacrimal gland, lung, and liver fibrosis in a murine model of chronic graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e64724. doi: 10.1371/journal.pone.0064724
3. Sramek SJ, Wallow IH, Day RP, Ehrlich EN. Ocular renin-angiotensin: immunohistochemical evidence for the presence of prorenin in eye tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29 (11): 1749–52.
4. Wagner J, Jan Danser AH, Derx FH, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for the intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80: 159–63. doi: 10.1136/bjo.80.2.159
5. Senanayake Pd, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3301–11. doi: 10.1167/iov.06-1024

6. Ramirez M, Davidson EA, Luttenauer L, et al. The renin-angiotensin system in the rabbit eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1996; 12 (3): 299–312. doi: 10.1089/jop.1996.12.299
7. Sarlos S, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (3): 1069–77. doi: 10.1167/iov.04-0885
8. 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): 747–56. doi: 10.1097/01.lab.0000017372.76297.eb
9. Asahara T, Chen D, Takahashi T, et al. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res*. 1998; 83 (3): 233–40. doi: 10.1161/01.res.83.3.233
10. 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: 10.1042/CS20120212
11. 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): 3104–14. doi:10.2174/0929867324666170407141955.
12. 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): 746–51. [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): 746–51 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751
13. Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43 (11): 1360–7. doi: 10.1007/s001250051539
14. Downie LE, Pianta MJ, Vingrys AJ, Wilkinson-Berka JL, Fletcher EL. AT1 receptor inhibition prevents astrocyte degeneration and restores vascular growth in oxygen-induced retinopathy. *Glia*. 2008; 56 (10): 1076–90. doi: 10.1002/glia.20680
15. 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): 879–87. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63448-7
16. Hård A-L, Wennerholm U-B, Niklasson A, Hellström A. Severe ROP in twins after blockage of the renin-angiotensin system during gestation. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (8): 1142–4. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01851.x

Вклад авторов в работу: Н.А. Осипова — написание текста, оформление библиографии, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Н.Б. Чеснокова — научное редактирование; Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Т.А. Павленко — проведение биохимических исследований, статистическая обработка; О.В. Безнос — проведение биохимических исследований, редактирование; А.Ю. Панова — сбор материала, статистическая обработка.

Author's contribution: N.A. Osipova — writing and final preparation of the article for publication; N.B. Chesnokova — editing of the article; T.A. Pavlenko — conducting biochemical studies, data processing; L.A. Katargina — concept and design of the study, editing of the article; O.V. Beznos — conducting biochemical studies, editing; A.Yu. Panova — data collection and processing.

Поступила: 08.02.2022. Переработана: 02.03.2022. Принята к печати: 04.03.2022

Originally received: 08.02.2022. Final revision: 02.03.2022. Accepted: 04.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Наталья Анатольевна Осипова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0002-7856-8005

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, руководитель отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-4857-0374

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, руководитель отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Анна Юрьевна Панова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-2103-1570

Для контактов: Наталья Анатольевна Осипова, natashamma@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Natalya A. Osipova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of eye diseases of children

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, chief researcher, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0002-7856-8005

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director, head of the department of eye diseases of children, ORCID 0000-0002-4857-0374

Tatiana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Olga V. Beznos — researcher, department of pathophysiology and biochemistry ORCID 0000-0001-7557-4955

Anna Yu. Panova — junior researcher, department of eye diseases of children, ORCID 0000-0003-2103-1570

Contact information: Natalya A. Osipova, natashamma@mail.ru