

# Ангиогенные свойства катехоламинов в аспекте патогенеза ретинопатии недоношенных

Л.А. Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора<sup>1</sup>

И.П. Хорошилова-Маслова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии<sup>1</sup>

Н.С. Бондаренко — научный сотрудник лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций<sup>2</sup>

Ю.О. Никишина — научный сотрудник лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций<sup>2</sup>

А.Р. Муртазина — аспирант лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций<sup>2</sup>

А.М. Майбогин — врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии<sup>1</sup>

Н.А. Осипова — врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>

А.Ю. Панова — аспирант отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>

Т.В. Судовская — д-р мед. наук, врач-офтальмолог детского поликлинического отделения<sup>1</sup>

М.В. Угрюмов — академик РАН, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией нервных и нейроэндокринных регуляций<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26

**Цель** — оценить уровень норадреналина и дофамина в сетчатке крысят с экспериментальной ретинопатией недоношенных (ЭРН) на сроке, соответствующем пику неоваскуляризации в оригинальной модели заболевания. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 41 крысенке породы вистар (82 глаза). Крысята были разделены на 2 группы: опытную (крысята с ЭРН,  $n = 21$ ) и контрольную ( $n = 20$ ). С целью воспроизведения ЭРН новорожденных крысят на 14 сут помещали в инкубатор вместе с родившей их самкой. Каждые 12 ч концентрация кислорода в инкубаторе колебалась от 60 до 15 %. Контрольную группу составили крысята, находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода (21 %). Крысят выводили из эксперимента на 10-е, 14-е, 23-и и 28-е сутки и проводили бинокулярную энуклеацию с последующим гистологическим исследованием глазных яблок. В образцах сетчатки глаз, полученных на 23-и сутки, определяли содержание норадреналина и одного из метаболитов дофамина — L-ДОФА методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. **Результаты.** По данным гистологического исследования, в разработанной нами модели ЭРН пик неоваскуляризации соответствует 23-м суткам эксперимента. На данном сроке у крысят с ЭРН ретинальный уровень L-ДОФА был достоверно ниже контрольных значений (13,99 и 30,5 нг/г соответственно), а уровень норадреналина достоверно превышал последние (63,7 и 7,69 нг/г соответственно). **Заключение.** В период наивысшей сосудистой активности в сетчатке глаз крысят с ЭРН отмечается относительный дефицит дофамина и относительный избыток норадреналина. Полученные данные свидетельствуют об антиангиогенных свойствах дофамина и проангиогенных свойствах норадреналина во вторую фазу развития ЭРН.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных, экспериментальная модель, патогенез, катехоламины.

**Для цитирования:** Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Бондаренко Н.С., Никишина Ю.О., Муртазина А.Р., Майбогин А.М., Осипова Н.А., Панова А.Ю., Судовская Т.В., Угрюмов М.В. Ангиогенные свойства катехоламинов в аспекте патогенеза ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4): 49-54. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54

Ангиогенез представляет собой относительно универсальный процесс, регуляция которого как в период внутриутробного развития организма, так и в постнатальном периоде осуществляется сложным комплексом взаимодействующих ростовых факторов, цитокинов, компонентов межклеточного матрикса и нейроэндокринной системы [1].

Нарушение ангиогенеза различного характера в пре- и постнатальном периоде жизни приводит к развитию целого ряда патологических состояний организма. К числу таких состояний относится ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое инвалидизирующее вазопролиферативное заболевание, развивающееся у недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структуры и незавершенный к моменту преждевременных родов ангиогенез сетчатки. Многие аспекты развития РН, особенно ее тяжелых форм, остаются неясными до сих пор, и изучение роли различных агентов в нарушении процессов развития сосудов при РН представляет собой перспективное направление исследований, значительная часть которых базируется на экспериментальном моделировании.

Сравнительно недавно предметом широкого изучения стали про- и антиангиогенные свойства катехоламинов. Последние синтезируются специфическими нейронами головного мозга из аминокислоты предшественника — L-тирозина через ряд промежуточных соединений. Помимо головного мозга, катехоламины продуцируются также в периферических органах и клетках, таких как мозговое вещество надпочечников, ненейрональные клетки кишечника, тромбоциты и лимфоциты [2]. В ретинальной ткани описан синтез дофамина специализированными амакриновыми клетками [3]. К настоящему времени в ряде работ показаны антиангиогенные свойства дофамина и проангиогенные свойства норадреналина [4].

Известно, что в процессе онтогенеза нейроны головного мозга начинают синтезировать и выделять катехоламины и ряд других сигнальных молекул задолго до формирования межнейронных синаптических связей и гематоэнцефалического барьера, и мозг в этот период функционирует как эндокринный орган, влияя таким образом на развитие и функционирование периферических органов и клеток-мишеней, в частности регулируя их васкуляризацию [5]. Этот факт открывает широкие перспективы изучения участия данных факторов в развитии различной патологии перинатального периода, особенно у недоношенных детей.

Таким образом, учитывая имеющиеся данные о про- и антиангиогенных свойствах катехоламинов, а также сведения об их влиянии на развитие различных органов в онтогенезе, мы поставили своей задачей изучить их роль в патогенезе РН.

**ЦЕЛЬЮ** данной работы стала оценка уровня катехоламинов норадреналина и дофамина в сетчатке

крысят с экспериментальной ретинопатией недоношенных (ЭРН) на сроке, соответствующем пику неоваскуляризации в разработанной нами модели заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 41 крысенке породы вистар (82 глаза) в соответствии с ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики GLP», а также с 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)"» и Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. Крысята были разделены на 2 группы: опытную (крысята с ЭРН, n = 21) и контрольную (n = 20).

С целью воспроизведения ЭРН новорожденных крысят на 14 сут помещали в инкубатор вместе с родившей их самкой. Каждые 12 ч концентрация кислорода в инкубаторе колебалась 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 ч — день, 12 ч — ночь) режимы [6].

Контрольную группу составили крысята, находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода.

Крысят выводили из эксперимента на 10-е, 14-е, 23-е и 28-е сутки. Всем крысятам в указанные сроки проводили бинокулярную энуклеацию. Энуклеированные глаза фиксировали в растворе Буэна в течение суток. На фиксированных глазах производили срединный разрез в области лимба и удаляли роговицу, а затем хрусталик. После этого глаза подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. При заливке глазные яблоки ориентировали в блоках в сагитальной плоскости. Из парафиновых блоков готовили серийные меридиональные срезы (не менее 60 на каждый глаз), которые окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые препараты исследовали с помощью микроскопической системы фирмы Leica со встроенной цифровой камерой. Сетчатка оценивалась в каждом случае в 10 полях зрения.

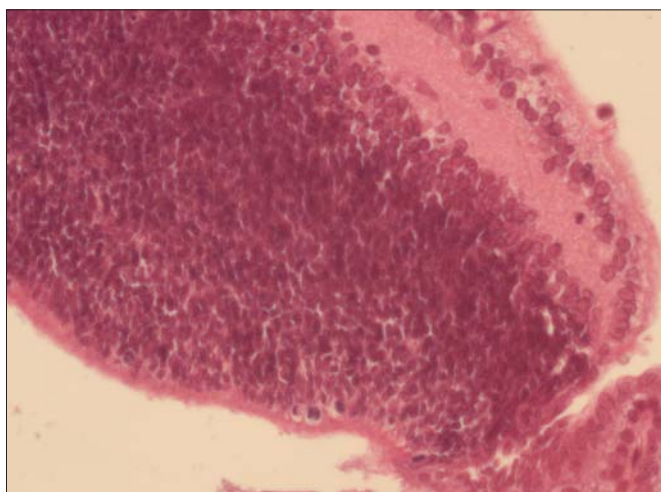
В образцах сетчатки глаз, полученных на 23-е и 28-е сутки исследования, определяли содержание норадреналина и одного из метаболитов дофамина — L-ДОФА. Выделенные сетчатки гомогенизировали в 10 объемах 0,1 н HClO<sub>4</sub>, содержащей от 50 пмоль/мл ДГБА, при помощи ультразвукового гомогенизатора (Labsonic M, Sartorius), центрифугировали при 2000 г в течение 20 мин и в полученном супернатанте определяли катехоламины.

Измерение норадреналина и L-ДОФА проводили при помощи обратнофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (Amperometric detector LC-4B, Bioanalytical Systems, США) при потенциале 850 мВ.

Статистическую обработку результатов провели с использованием статистического пакета Microsoft Excel. Исследуемые выборки подвергнуты тесту на нормальность распределения. Показатели с нормальным распределением представлены как среднее значение, стандартное отклонение и медиана, достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценена с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При морфологическом исследовании выявлена стадийность сосудистых изменений сетчатки, характерная для развития РН в клинике, описанная нами ранее [6, 7]. На 10-е сутки у крысят с ЭРН в постэкваториальной области сетчатки определялись аваскулярные зоны (рис. 1). На 14-е сутки, т. е. в период окончания воздействия переменных концентраций кислорода, отмечалось увеличенное по сравнению с контролем скопление сосудов капиллярного типа на периферии сетчатки (рис. 2). На 23-и сутки выявлялись признаки экстраретинальной пролиферации капилляров ганглиозного слоя сетчатки в стекловидное тело (рис. 3), что соответствует III стадии активной фазы РН у детей и для данной модели является пиком неоваскуляризации. На 28-е сутки в сетчатке крысят с ЭРН определялось обилие сосудов в слое нервных волокон с тенденцией к прорастанию через внутреннюю пограничную мембрану, однако в стенках новообразованных сосудов встречались эндотелиальные клетки как с гипер-, так и с гипохромными



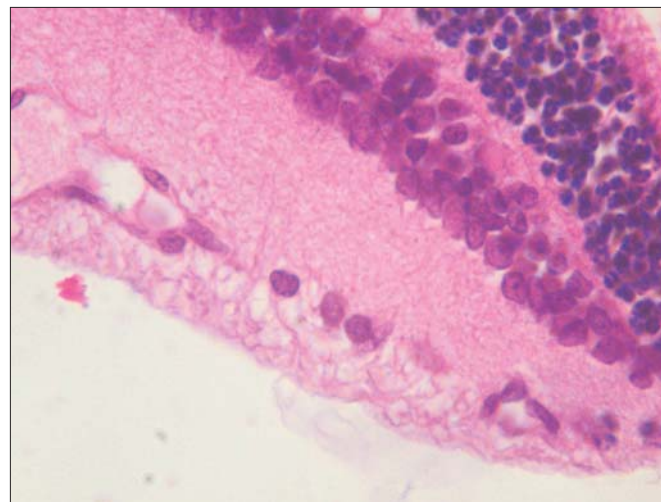
**Рис. 1.** Опытная группа. Срок — 10-е сутки. Отсутствие васкуляризации периферической зоны сетчатки. Окраска гематоксилином и эозином. × 400.

**Fig. 1.** Day 10. Study group. The absence of vascularisation in the peripheral zone of the retina. Haematoxylin and eosin. × 400.

ядрами, что свидетельствует о некотором снижении их пролиферативной активности к данному сроку наблюдения.

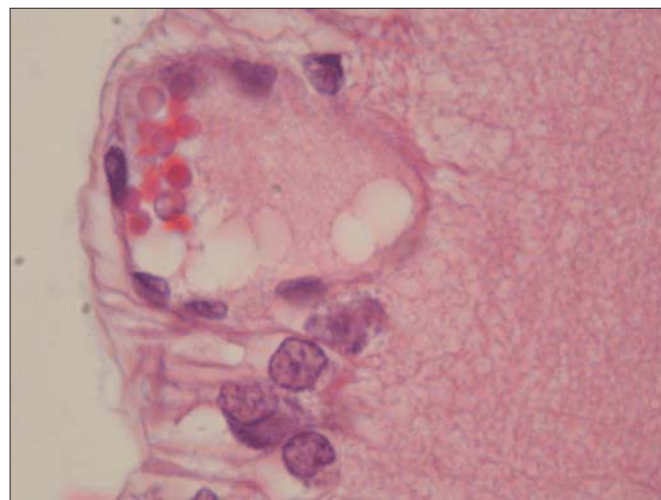
Нами была проведена оценка уровня норадреналина и дофамина в сетчатке глаз животных на сроке, соответствующем пику неоваскуляризации при развитии ЭРН. Результаты биохимического исследования сетчатки энуклеированных глаз животных контрольной и опытной групп представлены в таблицах 1 и 2.

Сравнительный анализ показал, что у крысят с ЭРН в период наиболее высокой сосудистой активности ретиальный уровень L-ДОФА был достоверно



**Рис. 2.** Опытная группа. Срок — 14-е сутки. Повышенная плотность сосудов капиллярного типа на периферии сетчатки. Окраска гематоксилином и эозином. × 400.

**Fig. 2.** Day 14. Study group. Increased density of the capillaries in the peripheral zone. Haematoxylin and eosin. × 400.



**Рис. 3.** Опытная группа. Срок — 23-и сутки. Начальные явления экстраретинальной пролиферации капилляров слоя ганглиозных клеток сетчатки в стекловидное тело. Окраска гематоксилином и эозином. × 400.

**Fig. 3.** Day 23. Study group. Vessels penetrating the inner limiting membrane — extraretinal proliferation. Haematoxylin and eosin. × 400.



**Таблица 1.** Уровень норадреналина и L-ДОФА (нг/г) в сетчатке крысят контрольной группы на 23-и сутки жизни  
**Table 1.** The level of norepinephrine and L-Dopa (ng/g) in the retina of the control group rats on the 23<sup>rd</sup> day of life

№ п/п Number	Норадреналин Norepinephrine	L-ДОФА L-Dopa
1	20,6	24,4
2	13,9	14,9
3	2,9	35,1
4	2,5	23,2
5	0,4	32,8
6	5,7	42,2
7	—	16,1
8	—	55,1
Среднее значение и стандартное отклонение Average value and standard deviation	7,7 ± 7,9	30,5 ± 13,7
Медиана Median	4,3	28,6

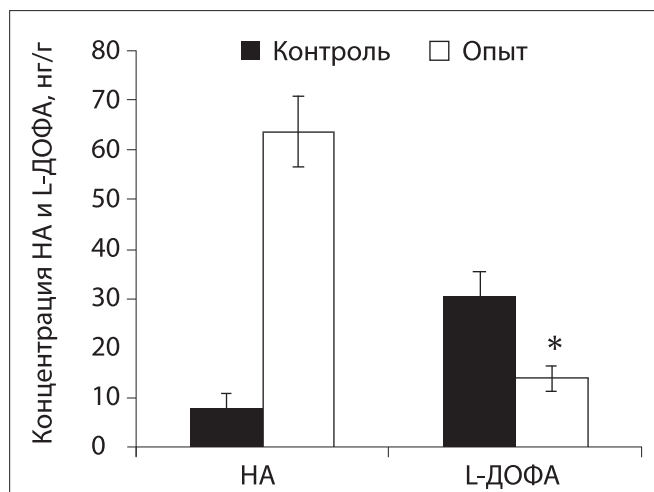
**Таблица 2.** Уровень норадреналина и L-ДОФА (нг/г) в сетчатке крысят с ЭРН на 23-и сутки жизни  
**Table 2.** The level of norepinephrine and L-Dopa (ng/g) in the retina of the study group rats on the 23<sup>rd</sup> day of life

№ п/п Number	Норадреналин Norepinephrine	L-ДОФА L-Dopa
1	61,0	8,2
2	79,8	11,7
3	51,6	19,73115
4	55,2	10,00061
5	39,5	20,25623
6	107,4	—
7	41,1	—
8	71,6	—
9	66,3	—
10	61,0	—
Среднее значение и стандартное отклонение Average value and standard deviation	63,7 ± 21,1	14,0 ± 5,6
Медиана Median	61,0	11,7

ниже контрольных значений, а ретиальный уровень норадреналина достоверно превышал последние (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

РН остается одной из ведущих причин слепоты в детском возрасте, несмотря на совершенствование схем выхаживания новорожденных, разработку и активное применение стандартов диагностики и лечения данной патологии. Патогенетически до-



**Рис. 4.** Уровень норадреналина (НА) и L-ДОФА в сетчатке крысят опытной и контрольной групп на сроке, соответствующем пику неоваскуляризации при ЭРН. \* — достоверные различия между контролем и опытом ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 4.** The level of norepinephrine and L-Dopa in the rat retina of the study and control group on the 23<sup>rd</sup> day of life. \* — the difference between study and control groups is significant ( $p < 0.05$ ).

казанной является роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) в развитии РН, дисбаланс которых приводит к нарушению процесса нормального ангиогенеза сетчатки. Однако регуляция ангиогенеза как в период внутриутробного развития организма, так и в постнатальном периоде, очевидно, не ограничена указанными факторами, а осуществляется сложной системой взаимодействующих ростовых факторов, компонентов межклеточного матрикса, нейроэндокринной системы и цитокинов. Так, например, ранее нами было показано, что у недоношенных детей группы риска развития РН на сроке до клинической манифестации заболевания в сыворотке крови на фоне широкого варьирования частоты выявления и значительного диапазона значений концентрации выявляется относительное превалирование провоспалительных цитокинов, а прогностически неблагоприятными в плане развития тяжелой РН, требующей проведения лазеркоагуляции сетчатки, являются высокие значения концентрации VEGF-A и IGF-II и низкие значения концентрации IGF-I и TGF- $\beta$ 1 [1, 6]. Изучение роли различных агентов в инициации нарушения процессов развития сосудов при РН представляет собой перспективное направление исследований, учитывая сложный плеiotропный характер их свойств и зачастую противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных [1].

Сравнительно недавно учеными разных стран стало активно обсуждаться участие катехоламинов в регуляции ангиогенеза в норме и при различной патологии. Большая часть работ, посвященных данному аспекту, касается опухолевого неоваскуляризации. Так, было показано, что эндогенный дофамин является важным ингибитором ангиогенеза опухоли и,

как следствие, ее роста [8–10]. Изучение механизма антиангиогенного влияния показало, что дофамин, действуя через рецепторы D2, присутствующие в эндотелиальных клетках, ингибирует эффекты VEGF, индуцируя фосфорилирование VEGFR2, киназы митоген-активированного белка (МАРК) и фокальной адгезионной киназы (ФАК), тем самым блокируя ключевые сигнальные пути, опосредующие эндотелиальные функции VEGF [11].

Наряду с этим было выявлено, что норадреналин и адреналин путем взаимодействия с  $\beta$ -адренергическими рецепторами ( $\beta$ -АР), наоборот, повышают экспрессию VEGF в ряде человеческих опухолей [12], что приводит к повышению ангиогенеза опухоли и ее росту [13]. Показано также, что передача сигналов через  $\beta$ -АР регулирует функции эндотелиальных клеток, сосудистых миоцитов и перицитов, которые играют важную роль в опухолевом ангиогенезе и прогрессировании [14, 15], а стимуляция  $\alpha$ -адренергических рецепторов оказывает трофический эффект на эндотелиальные клетки, т. е. на пролиферацию, миграцию и их способность образовывать капилляры [4, 16].

Широкая экспрессия  $\beta$ -АР в эндотелиальных клетках сосудов [17], а также возможность их участия в регуляции неоангиогенеза в условиях хронической ишемии открывает перспективу изучения их роли в патогенезе целого ряда патологий, в частности в офтальмопатологии. Эндокринная функция катехоламинов в онтогенезе, которая упоминалась ранее, актуализирует данное направление исследований в аспекте развития РН. Имеющиеся на сегодня данные о роли  $\beta$ -АР в патогенезе РН достаточно противоречивы [18–20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют об участии дофамина и норадреналина в регуляции ангиогенеза при РН. Относительное снижение ретинального уровня дофамина и относительное повышение ретинального уровня норадреналина у крысят с ЭРН на пике неоваскуляризации выявляют проангиогенные свойства норадреналина и антиангиогенные свойства дофамина во вторую фазу развития РН. Уточнение механизмов их участия в патологической неоваскуляризации при РН требует проведения дальнейших исследований.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

## Литература/References

1. 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.

2. Sarkar C., Chakroborty D., Basu S. Neurotransmitters as regulators of tumor angiogenesis and immunity: the role of catecholamines. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2013; 8 (1): 7–14. doi: 10.1007/s11481-012-9395-7
3. Zhang N., Favazza T.L., Baglieri A.M., et al. The rat with oxygen-induced retinopathy is myopic with low retinal dopamine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (13): 8275–84. doi: 10.1167/iov.13-12544
4. Tilan J., Kitlinska J. Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis-link between stress and cancer progression. *J. Oncol.* 2010; 2010: 539706. doi: 10.1155/2010/539706
5. Ugrumov M.V. Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality. *Neurochemical research.* 2010; 35 (6): 837–50. doi.org/10.1007/s11064-010-0127-1
6. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А., Витер Б.В. Экспериментальное исследование патогенеза ретинопатии недоношенных как перспективное направление поиска новых медикаментозных подходов к ее профилактике и лечению. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (1): 68–72.  
Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A., Viter B.V. 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 Russian).
7. 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): 190–4.  
Katargina L.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Maybogin A.M., Panova I.G., Osipova N.A. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017; 3 (2): 190–4 (in Russian).
8. Chakroborty D., Sarkar C., Mitra R.B., et al. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10 (13): 4349–56.
9. Chakroborty D., Chowdhury U.R., Sarkar C., et al. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (4): 1380–9. doi: 10.1172/JCI33125
10. Teunis M.A., Kavelaars A., Voest E., et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *FASEB J.* 2002; 16 (11): 1465–7.
11. Sarkar C., Chakroborty D., Mitra R.B., et al. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287 (4): H1554–60.
12. Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.* 2010; 6 (12): 1863–81. doi: 10.2217/fon.10.142
13. Dvorak H.F. Angiogenesis: update 2005. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (8): 1835–42.
14. Daly C.J., McGrath J.C. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of  $\beta$ -adrenoceptors and its relevance to drug action. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32 (4): 219–26. doi: 10.1016/j.tips.2011.02.008
15. Cole S.W., Sood A.K. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (5): 1201–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641
16. Vinci M.C., Bellik L., Filippi S., Ledda F., Parenti A. Trophic effects induced by alpha1D-adrenoceptors on endothelial cells are potentiated by hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293 (4): H2140–7.
17. Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53: 319–56.

18. Dal Monte M., Martini D., Latina V., et al. Beta-adrenoreceptor ( $\beta$ -AR) agonism influences retinal responses to hypoxia in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 2181–92.
19. 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: 136–9.
20. Filippi L., Cavallaro G., Fiorini P., et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 83.

Поступила: 24.07.2018

## Angiogenic properties of catecholamines from the viewpoint of the pathogenesis of retinopathy of prematurity

L.A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director<sup>1</sup>

I.P. Khoroshilova-Maslova — Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of pathological anatomy and histology<sup>1</sup>

N.S. Bondarenko — researcher, laboratory of neural and neuroendocrine regulations<sup>2</sup>

J.O. Nikishina — researcher, laboratory of neural and neuroendocrine regulations<sup>2</sup>

A.R. Murtazina — PhD student, laboratory of neural and neuroendocrine regulations<sup>2</sup>

A.M. Maybogin — pathologist, department of pathological anatomy and histology<sup>1</sup>

N.A. Osipova — ophthalmologist, department of children's ocular pathology<sup>1</sup>

A.Ju. Panova — PhD student, department of children's ocular pathology<sup>1</sup>

T.V. Sudovskaya — Dr. Med. Sci., ophthalmologist, pediatric outpatient department<sup>1</sup>

M.V. Ugryumov — Academician of RAS, Dr. Biol. Sci., Professor, head of the laboratory of neural and neuroendocrine regulations<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>2</sup>Koltsov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, 26, Vavilova St., Moscow, 119334, Russia  
natashamma@mail.ru

**Purpose:** to assess the level of catecholamines norepinephrine and dopamine in rat retina with experimental retinopathy of prematurity (EROP) at a time corresponding to the peak of neovascularization. **Material and methods.** The study was performed on 41 infant Wistar rats (82 eyes). The rats were divided into 2 groups: the experimental group (with EROP,  $n = 21$ ) and the control group ( $n = 20$ ). In order to reproduce the EROP, the newborn rats were placed for 14 days in the incubator together with their mother. Every 12 hours, the oxygen concentration in the incubator ranged from 60 to 15 %. The control group consisted of pups who were held in conditions with a normal oxygen content (21 %) from the moment of birth. The pups were withdrawn from the experiment on the 10<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 23<sup>rd</sup> and 28<sup>th</sup> day, whereupon they were subjected to binocular enucleation followed by histological examination, in addition, the content of noradrenaline and one of the metabolites of dopamine (L-DOPA) was determined in retinal samples of the eyeballs obtained on the 23<sup>rd</sup> day by highly effective liquid chromatography technique with electrochemical detection. **Results.** Histological examination showed that in our EROP model the neovascularization peak occurs on the 23<sup>rd</sup> day of the experiment. At this time rat pups with EROP showed a significantly lower retinal L-DOPA level as compared to the control values (13.99 ng/g and 30.5 ng/g, respectively), and the norepinephrine level significantly exceeded such values (63.7 ng/g and 7.69 ng/g, respectively). **Conclusion.** A relative deficiency of dopamine and a relative excess of norepinephrine of the rat pups with EROP is noted at the time of the highest vascular activity of the retina. The obtained data confirm anti-angiogenic properties of dopamine and pro-angiogenic properties of noradrenaline in the second phase of EROP development.

**Keywords:** retinopathy of prematurity, experimental model, pathogenesis, catecholamine.

**For citation:** Katargina L.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Bondarenko N.S., Nikishina J.O., Murtazina A.R., Maybogin A.M., Osipova N.A., Panova A.Ju., Sudovskaya T.V., Ugryumov M.V. Angiogenic properties of catecholamines from the viewpoint of the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (4): 49–54. (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**Для контактов:** Осипова Наталья Александровна  
E-mail: natashamma@mail.ru