

(88)

Wybrane czynniki etiopatogenetyczne w powstaniu i rozwoju retinopatii wcześniaków

Chosen etiopathogenetic factors in formation and development of rethinopathy of prematurity (ROP)

Agnieszka Moll¹, Mirosława Grałek²

¹Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej, Instytut Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
P. o. kierownik: dr n. med. Anna Niwald

²Z Kliniki Okulistyki Instytutu – Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

Summary: Retinopathy of prematurity remains a serious problem in newborns. Sometimes despite of better ophthalmologic control and knowledge of pathomechanism of ROP, there is no possibility to avoid blindness. Today attention is concentrated on searching in pathophysiology, immunology and other branches of medical sciences to explain the nature of disease. The aim of this article is to analyze some factors which play an important role in development of ROP.

Słowa kluczowe: retinopatia wcześniaków, reaktywne formy tlenu, VEGF, HGF, IGF-1, hyperglikemia.

Key words: retinopathy of prematurity, free radicals, VEGF, HGF, IGF-1, hyperglycemia.

Badania nad retinopatią wcześniaków (Retinopathy Of Prematurity – ROP) trwają od ponad 50 lat. Opublikowano wiele prac klinicznych i doświadczalnych, które poszerzają wiedzę na temat przyczyn powstania i czynników determinujących rozwój tej choroby.

Częstość występowania retinopatii wcześniaków wzrasta. Spowodowane jest to zwiększającą się liczbą porodów przedwczesnych. Wcześniaki z ekstremalnie niską masą urodzeniową (czyli te najbardziej predysponowane do rozwoju retinopatii) mają obecnie, przy wysokim poziomie opieki medycznej na oddziałach intensywnej opieki neonatologicznej, większą szansę na przeżycie. Z drugiej strony poprawia się opieka okulistyczna nad wcześniakami na oddziałach neonatologicznych, coraz lepsza staje się także znajomość czynników mających wpływ na rozwój ROP.

W rozwoju retinopatii wcześniaków można wyróżnić dwa etapy.

Pierwszy etap związany jest z uszkodzeniem śródbłonna rozwijających się, niedojrzałych naczyń krwionośnych, które znajdują się w strefie zawartej między częścią siatkówki z dojrzałymi naczyniami a częścią nieunaczynioną. Uważa się, że to uszkodzenie jest spowodowane przez podwyższony poziom utleniania tkanek, któremu towarzyszy niski poziom bariery antyoksydacyjnej.

Autoregulacja przepływu krwi w siatkówce

U dzieci urodzonych przedwcześnie regulacja utrzymująca fizjologiczne wartości utleniania tkanek drogą adekwatnej regulacji napięcia naczyń w siatkówce i naczyniówce nie jest dostatecznie wydolna. W układzie naczyniowym siatkówki i naczyniówki wcześniaków stężenie czynników obkurczających naczynia jest niskie, a środki rozkurczające występują w nadmiarze (14). Autoregulacja

przepływu krwi w siatkówce u wcześniaków zachodzi w wąskim przedziale ciśnienia tętniczego krwi, a w naczyniówce nie występuje prawie wcale. Jeżeli więc ciśnienie krwi wzrasta choćby nieznacznie (np. przy zaintrubowaniu) – rośnie także ilość dopływającej do siatkówki krwi i ilość dopływającego do niej tlenu. W warunkach hiperoksji u dorosłych przepływ krwi w naczyniówce zmniejsza się, podczas gdy u noworodków wzrasta (13). U noworodków i wcześniaków stwierdzono zwiększoną produkcję prostanoidów w siatkówce i naczyniówce. Reakcja na czynniki rozkurczające naczynia, np. prostaglandyny I₂ i D₂ (PGI₂, PGD₂), jest u nich silniejsza niż na czynniki obkurczające. Prostaglandyna E₂ (PGE₂), która u dorosłych powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, u noworodków wywołuje przede wszystkim rozkurcz naczyń w naczyniówce, a prostaglandyna F_α (PGF_{2α}) – prawie nie wykazuje działania.

Reaktywne formy tlenu (RFT)

U wcześniaków w porównaniu z noworodkami donoszonymi spontaniczna produkcja reaktywnych form tlenu (RFT) jest zwiększona, na przykład w tkance nerwowej znajduje się więcej wolnego żelaza zdolnego do katalizowania reakcji utleniania (12). Jednocześnie zdolność do neutralizacji RFT jest u wcześniaków ograniczona. U noworodka wszystkie znaczące składniki systemu antyoksydacyjnego w tkance siatkówki występują w zmniejszonej ilości (oksygenaza hemu –1, dysmutaza nadadtlenkowa, katalaza, witamina C i E, peroksydaza glutationowa i inne). Nadmiar dopływającego tlenu w warunkach hiperoksji doprowadza do powstania RFT w siatkówce. Czyni się je odpowiedzialnymi za uszkodzenie komórek śródbłonna tworzących się, niedojrzałych naczyń krwionośnych.

Aniony nadtlenkowe i wodorotlenkowe reagują z białkami, lipidami i kwasami tłuszczowymi, generując powstanie m. in. aldehydów i nadtlenków lipidów uszkadzających DNA. Tlenek azotu (NO), który odgrywa istotną rolę w kontrolowaniu napięcia mięśniówki naczyń i przepływu krwi u dorosłych i noworodków, w reakcji z anionami nadtlenkowymi tworzy peroksynitrat, który częściowo odgrywa rolę w genezie ROP (5). Peroksynitrat powoduje nasilenie procesu zapalnego: inaktywuje syntazę PGI₂, pośrednio wywołuje skurcz naczyń i agregację płytek krwi, zaburza także procesy oddychania wewnątrzkomórkowego poprzez wpływ na mitochondria.

Rodniki są odpowiedzialne również za inne stany chorobowe występujące u wcześniaków (31). Oprócz ROP są to: dysplazja oskrzelowo-płucna, martwicze zapalenie jelit i krwawienie dokomrowe. Zespół tych patologii określany jest mianem zespołu wolnych rodników u wcześniaków (ORDP – oxygen radical diseases of prematurity).

Uważa się, że dyskutowany od ponad 20 lat wpływ transfuzji krwi u wcześniaków na rozwój ROP ma związek z reaktywnymi formami tlenu. Powtarzające się transfuzje krwi doprowadzają do zwiększonej kumulacji wolnego żelaza w tkankach, a poziom transferyny, która wiąże takie żelazo, jest u wcześniaków bardzo niski. Wolne żelazo może katalizować reakcję utleniania (reakcja Fentona) i prowadzić do powstania toksycznych reaktywnych form tlenu. Dodatkowo hemoglobina dorosłego człowieka ma mniejsze powinowactwo do tlenu i powoduje większy jego dopływ do tkanek, w tym również do siatkówki. Większość dostępnych doniesień potwierdza rolę transfuzji krwi i poziomu wolnego żelaza u wcześniaków jako czynnika ryzyka w ROP (21), choć pojedyncze publikacje nie wskazują na istnienie takiej korelacji (6). L. Hesse i wsp. (18) stwierdzili z kolei zależność wystąpienia ROP od transfuzji krwi, ale nie od poziomu żelaza.

Bilirubina

Od kilkunastu lat duże zainteresowanie wzbudza też wpływ poziomu bilirubiny we krwi na rozwój retinopatii wcześniaków. Bilirubina wykazuje właściwości antyoksydacyjne i może być potencjalnym antyoksydantem. Część doniesień sugeruje korzystny wpływ wyższego stężenia bilirubiny we krwi i jej działanie ochronne w rozwoju ROP (15), inne z kolei nie potwierdzają takiej zależności (9). Według niektórych autorów wysokie stężenie bilirubiny stanowi tu nawet czynnik ryzyka (32). W jednej z najnowszych publikacji dotyczących tego zagadnienia Milner i wsp. (24) przedstawili wyniki badania grupy wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g. Wyższe stężenia bilirubiny nie tylko nie działały protekcyjnie, ale nawet zwiększały ryzyko wystąpienia ROP w grupie badanej.

W drugim etapie rozwoju retinopatii wcześniaków dochodzi do nowotworzenia naczyń, co jest konsekwencją uszkodzenia prawidłowo rozwijających się naczyń siatkówki i niedotlenienia jej obwodowych obszarów. Czynniki angiogenne pobudzają do rozrostu tkankę mezenchymalną. Powstają z niej komórki śródbłonna naczyń oraz tkanka włóknista, która ulegając później obkurczeniu, może spowodować odwarstwienie siatkówki. Istnieje wiele jednostek chorobowych, w których dochodzi do produkcji czynników angiogennych w wyniku niedotlenienia rozrastającej się tkanki czy też miejscowych zaburzeń krążenia. Oprócz retinopatii wcześniaków są to: retinopatia cukrzycowa, rozrost nowotworowy, reumatoidalne zapalenie stawów, niektóre choroby skóry. Badania, których celem jest poszukiwanie czynników wywołujących neowaskularyzację, przyczyniają się

do coraz lepszego zrozumienia tego skomplikowanego procesu. Z wielu czynników wpływających na angiogenezę w przypadku retinopatii wcześniaków badano przede wszystkim rolę VEGF.

Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF)

Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF – vascular endothelial growth factor), nazywany także czynnikiem przepuszczalności śródbłonna (VPF – vascular permeability factor), jest obecnie uważany za najważniejszy czynnik odpowiedzialny za proliferację włóknisto-naczyniowe w retinopatii wcześniaków. Do tej pory wykryto u człowieka cztery rodzaje VEGF (i dodatkowe izoformy) występujące w różnych tkankach oraz trzy rodzaje jego receptorów, które należą do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej (7). VEGF ma duże znaczenie w regulacji fizjologicznych procesów angiogenezy, odpowiada za cykliczną proliferację naczyń w cyklu rozrodczym u kobiet, wzrost kości długich i waskulogenezę embrionalną (10). Jest specyficznym czynnikiem wzrostowym dla komórek śródbłonna, wydzielanym w warunkach hipoksji i pobudzającym angiogenezę. W siatkówce VEGF jest produkowany głównie przez komórki neurogleju (astrocyty i komórki Müllera). Naczynia krwionośne siatkówki mają receptor Flk1 dla VEGF. Ekspresja VEGF spada w pierwszym etapie rozwoju retinopatii wcześniaków, w warunkach hiperoksji. W kolejnej fazie, w warunkach niedotlenienia obwodowych obszarów siatkówki, ekspresja VEGF rośnie (2,35). Stwierdzono dodatnią korelację niedokrwienia siatkówki z miejscową ekspresją VEGF i jego receptorów, nie tylko w retinopatii wcześniaków (28), ale także w innych schorzeniach, zwłaszcza w retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (17).

W związku z rolą, którą VEGF odgrywa w rozwoju neowaskularyzacji, na zwierzęcym modelu retinopatii i w warunkach *in vitro* badano różne czynniki hamujące jego działanie. Jednym z nich były rozpuszczalne formy receptora dla VEGF. Stwierdzono, że takie formy występują u człowieka i są naturalnym antagonistą VEGF, ponieważ wiążą go, zmniejszając w ten sposób stężenie wolnej postaci, zdolnej do połączenia z ligandem na powierzchni komórek śródbłonna. Rozpuszczalne formy receptora (s-VEGFR-1) powstają w procesie alternatywnego składania (splicing) mRNA kodującego receptor dla VEGF (19). Syntezę sVEGFR-1 wykazano w kulturach komórek śródbłonna naczyń krwionośnych człowieka. Obecność sVEGFR-1 stwierdzono także w osoczu i płynie owodniowym kobiet ciężarnych (20). Aiello i wsp. (1) badali efekt doszkliskowej podaży rozpuszczalnej formy receptora dla VEGF na zwierzęcym modelu retinopatii. W gałkach ocznych myszy w grupie badanej, w której zastosowano tę formę receptora, stwierdzono zahamowanie neowaskularyzacji nawet do 77% w porównaniu z grupą kontrolną.

Stosowano także przeciwciała przeciwko VEGF. H. Sone i wsp. (34) badali efekt dogałkowej i układowej iniekcji przeciwciał neutralizujących VEGF w doświadczalnym modelu retinopatii u myszy. W doświadczeniu tym zastosowano poliklonalne przeciwciała izolowane z osocza królików immunizowanych ludzkim VEGF121 pochodzenia bakteryjnego. Podawano je podskórnie i doszkliskowo myszom, które wcześniej przebywały w atmosferze bogatej w tlen (FiO₂ 0,75 ± 0,02). Stwierdzono zmniejszenie liczby jąder komórek neowaskularnych w gałkach ocznych, w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno przy podawaniu podskórnym, jak i doszkliskowym (odpowiednio o 18% i 46%).

Podobne badania, też na modelu zwierzęcym, przeprowadzono z wykorzystaniem wysoko specyficznych oligodeoksynukleotydów,

które na poziomie jądrowym hamowały syntezę VEGF (29). Obserwowano redukcję neowaskularyzacji siatkówkowej do 31%.

Podjmuje się również próby hamowania działania VEGF poprzez blokowanie przekazywania pobudzenia wewnątrz komórki, już po połączeniu VEGF z receptorem powierzchniowym (27). Wspomniano już, że receptory dla VEGF należą do grupy receptorów tyrozynowych. W komórkach śródbłonna, po zadziałaniu VEGF na receptor powierzchniowy, dochodzi do aktywacji wielu cząsteczek sygnałowych, m. in.: fosfolipazy C γ , kinazy fosfatydyloinozytolu 3, kinazy białkowej C (2). Fosfolipaza C γ przekształca 4,5-difosforan fosfatydyloinozytolu w diacyloglicerol i trifosforan inozytolu. Diacyloglicerol aktywuje z kolei kinazę białkową C-PKC (dokładniej jej izofর্ম α , β i δ) (36). Zastosowanie selektywnego inhibitora PKC β (LY333531) zahamowało neowaskularyzację w siatkówkach świń po wcześniejszej ekspozycji na niedotlenienie (8).

Czynnik wzrostu hepatocytów (HGF)

Czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor – HGF) jest kolejnym, po VEGF, potencjalnym induktorem angiogenezy *in vivo*. Produkują go głównie komórki pochodzenia zrębowego – fibroblasty, komórki mięśni gładkich naczyń, komórki glejowe. Działa on poprzez receptor wysokiego powinowactwa kinazy tyrozynowej HGFR (hepatocyte growth factor receptor). K. Lashkari i wsp. (22) badali stężenia HGF i VEGF w płynie podsiatkówkowym oraz zawartość receptorów VEGFR2 (FLK-1) i HGFR w pozasoczewkowych błonach włóknisto-naczyniowych w oczach z ROP w 4. i 5. stadium. W grupie porównawczej badano płyn podsiatkówkowy pacjentów z odwarstwieniem przedarciowym siatkówki. Stężenia HGF i VEGF w ROP były statystycznie znacznie wyższe niż w grupie porównawczej. W 5. stadium ROP dominował wzrost HGF, a w 4. stadium – VEGF. Dodatkowo stwierdzono podwyższony poziom ekspresji receptorów dla VEGF i HGF w tylnej części pozasoczewkowych błon włóknistych. Może to świadczyć o potencjalnej roli tych czynników w rozwoju retinopatii wcześniaków.

Hiperglikemia

Dużo uwagi poświęca się ostatnio roli hiperglikemii w rozwoju retinopatii wcześniaków. Neowaskularyzacja w przypadku ROP i proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej wykazuje wspólne cechy, takie jak chociażby rola VEGF (3). Do rozwoju retinopatii proliferacyjnej usposabiają z kolei wysokie stężenia glukozy i niedostateczne wyrównanie cukrzycy (26). Dodatkowo niektóre potwierdzone czynniki ryzyka wystąpienia ROP, takie jak: posocznica, steroidoterapia, krwawienie dokomorowe, często łączą się z hiperglikemią. Im większa niedojrzałość i mniejsza masa urodzeniowa wcześniaka, tym występowanie hiperglikemii jest częstsze (4). Garg i wsp. (11) stwierdzili statystycznie znaczne wyższe stężenia glukozy w grupie wcześniaków z retinopatią 3. i 4. stadium w porównaniu z wcześniakami z retinopatią 1. stadium i bez retinopatii.

Badano także rolę insulinopodobnego czynnika wzrostowego IGF-I (insulin-like growth factor I). Odgrywa on dużą rolę w regulacji prawidłowego wzrostu naczyń. Badania przeprowadzone u wcześniaków sugerują, że odpowiednio wysokie stężenie IGF-I zabezpiecza w pewien sposób przed rozwojem retinopatii, umożliwiając prawidłowy rozwój naczyń siatkówki. Zupełny brak tego czynnika u niewytwarzających go homozygotycznych myszy uniemożliwia prawidłowy wzrost naczyń siatkówki mimo prawidłowego stężenia innego angiogenego czynnika, jakim jest VEGF (16).

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Zwraca się też uwagę na rolę układu renina-angiotensyna (RAA) w procesach angiogenezy, w tym także w ROP. Stwierdzono, że angiotensyna II jest czynnikiem pobudzającym zależną od VEGF aktywność angiogeną w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych siatkówki (33). Zastosowanie na zwierzęcym modelu retinopatii blokady układu RAA spowodowało zahamowanie proliferacji naczyniowych. Sarlos i wsp. (25) badali na modelu retinopatii u szczurów wpływ zablokowania jednego z receptorów dla angiotensyny II na rozwój neowaskularyzacji w siatkówce. Zastosowanie inhibitora dla receptora angiotensynowego AT2 o nazwie PD123319 spowodowało ograniczenie nowotworzenia naczyń, a także zmniejszyło ekspresję VEGF i receptora dla VEGF.

Wszystkie powyższe badania poszerzają wiedzę na temat patomechanizmu rozwoju ROP i przyczyniają się do lepszego poznania roli czynników, które biorą udział w tym procesie. Wykorzystanie tej wiedzy w terapii wydaje się jednak jeszcze bardzo odległe.

PIŚMIENNICTWO: 1. Aiello L. P., Pierce E. A., Foley E. D., Takagi H., Chen H., Riddle L., Ferrara N., King G. L., Smith L. E.: *Suppression of retinal neovascularization in vivo by exhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 10457-10461. 2. Aiello L. P., Northrup J. M., Keyt B. A., Takagi H., Iwamoto M. A.: *Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells*. Arch. Ophthalmol., 1995, 113 (12), 1538-1544. 3. Aiello L. P.: *Clinical implications of vascular growth factor in proliferative retinopathies*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1997, 8 (3), 19-31. 4. Blinder N. D., Raschko P. K., Benda G. I., Reynolds J. W.: *Insulin infusion with parental nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia*. J. Pediatr., 1989, 114, 273-280. 5. Brooks S. E., Gu X., Samuel S.: *Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42 (1), 222-228. 6. Brown D. R., Milley J. R., Rippepi U. J., Biglan A. W.: *Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort critically ill premature neonates*. Am. J. Dis. Child, 1987, 141, 154-160. 7. Bullard L. E., Qi X., Penn J. S.: *Role for extracellular signal-responsive kinase-1 and-2 in retinal angiogenesis*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003, 44 (4), 1722-1731. 8. Danis R. P., Bingaman D. P., Jirousek M., Yang Y.: *Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKC β inhibition with LY333531*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, 39, 171-179. 9. Fauchere J. C., Meier-Gibbons F. E., Koerner F., Bossi E.: *Retinopathy of prematurity and bilirubin – no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological anti-oxidant*. Eur. J. Pediatr., 1994, 153, 358-362. 10. Ferrara N.: *Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis*. Am. J. Physiol., 2001, 280 (6), C1358-1366. 11. Garg R., Agthe A. G., Donohue P. K., Lehmann C. U.: *Hyperglycemia and Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants*. J. Perinat., 2003, 23, 186-194. 12. Habermehl P., Hauer T., Mannhardt W., Knuf M., Zepp F., Schofer O.: *Granulocyte function in premature infants before the 34th week of pregnancy and in mature newborn infants*. Klin. Pediatr., 1999, 211 (3), 149-153. 13. Hardy P., Dumont I., Bhattacharya M., Hou X., Lachapelle P., Varma D. R., Chemtob S.: *Oxidants, nitric oxide and prostanooids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy*. Cardiovasc. Res., 2000, 47 (3), 489-509. 14. Hardy P., Nuyt A. M., Abran D., St-Louis J., Varma D. R., Chemtob S.: *Nitric oxide in retinal and choroidal blood flow auto-*

- regulation in newborn pigs: Interaction with prostaglandins. *Pediatr Res*, 1996, 39, 487-493. 15. Hegyi T., Goldie E., Hiatt M.: *The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant*. *J. Perinatol.*, 1994, 14, 296-300. 16. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M., Engstrom E., Hard A. L., Liv J. L., Albertsson-Wikland K., Carlson B., Wiklasson A., Sjudell L., Le-Roith D., Senger D. R., Smith L. E.: *Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98 (10), 5804-5808. 17. Hernandez C., Burgos R., Canton A., Garcia-Arumi J., Segura R. M., Simo R.: *Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case control study*. *Diabetes Care*, 2001, 24 (3), 516-2160. 18. Hesse L., Eberl W., Schlaud M., Poets C. F.: *Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity*. *Eur. J. Pediatr.*, 1997, 156, 465-470. 19. Hornig C., Barleon D., Ahmad S., Vuorela P., Ahmed A., Weich H. A.: *Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids*. *Lab. Invest.*, 2000, 80 (4), 443-454. 20. Hornig C., Weich H. A.: *Soluble VEGF receptors. Recombinant and naturally occurring forms involved in the regulation of angiogenesis*. *Angiogenesis*, 1999, 3, 33-39. 21. Inder T. E., Clemett R. S., Austin C., Graham P., Darlow B. A.: *High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity*. *J. Pediatr.*, 1997, 131, 541-544. 22. Lashkari K., Hirose T., Yazdany J., Hirose T., Yazdany J., McMeel A., Kazlauskas A., Rahimi N.: *Vascular Endothelial Growth Factor and Hepatocyte Growth Factor Levels Are Differentially Elevated in Patients with Advanced Retinopathy of Prematurity*. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156 (4), 1337-1343. 23. Lopez P. F., Sippy B. D., Lambert H. M., Thach A. B., Hinton D. R.: *Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes*. *Invest. Vis. Sci.*, 1996, 37: 855-868. 24. Milner J. D., Aly H. Z., Ward L. B., El-Mohandes A.: *Does Elevated Peak Bilirubin Protect from Retinopathy of Prematurity in Very Low Birthweight Infants*. *J. Perinatol.*, 2003; 23, 208-211. 25. Moravski C. J., Kelly D. J., Cooper M. E., Gilbert R. E., Bertram J., Shahinfar S., Skinner S. L., Wilkinson-Berka J. L.: *Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system*. *Hypertens*, 2000, 36, 1099-1104. 26. Nathan D. M.: *The pathophysiology of diabetic complications. How much does the glucose hypothesis explain?* *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 86-89. 27. Ozaki H., Seo M. S., Ozaki K., Yamada H., Yamada E., Okamoto N., Hofmann F., Wood J. M., Campochiaro P. A.: *Blockade of vascular endothelial growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization*. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 697-707. 28. Robbins S. G., Rajaratnam V. S., Penn J. S.: *Evidence for upregulation and redistribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors flt-1 and flk-1 in the oxygen-injured rat retina*. *Growth Factors*, 1998, 16 (1), 1-9. 29. Robinson G. S., Pierce E. A., Rook S. L., Foley E., Webb R., Smith L. E.: *Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93 (10), 4851-4856. 31. Rogers S., Witz G., Anwar M., Hiatt M., Hegyi T.: *Antioxidant capacity and oxygen radicals diseases in the preterm newborn*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2000, 154 (6), 544-548. 32. Romeo M. G., Tina L. G., Scuderi A., Di Pietro M., Caracciolo M., Distefano G.: *Variations of blood bilirubin levels in the newborn with and without retinopathy of prematurity (ROP)*. *Pediatr. Med. Chir.*, 1994, 16, 59-62. 33. 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. 34. Sone H., Kawakami Y., Segawa T., Okuda Y., Sekine Y., Konmura S., Suzuki H., Yamashita K., Yamada M.: *Effects of intraocular or systemic administration of neutralizing antibody against VEGF on the murine experimental model of retinopathy*. *Life Sciences*, 1996, 65 (24), 2573-2580. 35. Stone J., Chang-Ling T., Pe'er J., Itin A., Gnessin H., Keshet E.: *Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996, 37 (2), 290-299. 36. Xia P., Aiello L. P., Ishii H., Jiang Z. Y., Park D. J., Robinson G. S., Takagi H., Newsome W. P., Jirousek King G. L.: *Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth*. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 2018-2026.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.06.2003 r. (286).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Agnieszka Moll
Klinika Okulistyki Dziecięcej IP UM w Łodzi
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź