

## АНТИОКСИДАНТЫ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ ГЛАЗА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

© 2021 г. И. Г. Панова\*,<sup>@</sup>, Ю. В. Сухова\*\*, А. С. Татиколов\*\*\*,  
П. П. Левин\*\*\*, Т. Ю. Иванец\*\*

\*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия

\*\*НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ,  
ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997 Россия

\*\*\*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119334 Россия

<sup>@</sup>E-mail: pinag@mail.ru

Поступила в редакцию 01.07.2020 г.

После доработки 26.07.2020 г.

Принята к публикации 28.08.2020 г.

С помощью метода лазерного фотолиза показано присутствие антиоксидантов—доноров электрона и произведена оценка их общего содержания (не менее 700–1000 мкмоль/л) в стекловидном теле глаза человека в раннем пренатальном развитии. В стекловидном теле определена концентрация мочевой кислоты и показано присутствие катехоламинов (дофамина, норадrenalина, адреналина) — антиоксидантов, обладающих электроно-донорными свойствами. Содержание антиоксидантов в системе развивающегося глаза, обеспечивающее его редокс-статус, является важным показателем для оценки нормы и патологии глаза и существенно для прогнозирования и интерпретации заболеваний глаз у новорожденных и принятия адекватных подходов к их лечению.

DOI: 10.31857/S1026347021050115

Одним из механизмов для корректировки развития глаза является система антиоксидантной защиты. Дисбаланс между продукцией и деградацией свободных радикалов приводит к окислительному стрессу, при этом сверхэкспрессия свободных радикалов является повреждающим фактором для клеток, приводящим к нарушению процессов пролиферации, повреждению липидов, белков, нуклеиновых кислот и т.д. (Sies *et al.*, 2017).

Во время эмбрионального и плодного развития сетчатки и хрусталик, имеющие в составе клеточных мембран высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, особенно нуждаются в антиоксидантной защите. Кровеносные гиалоидные сосуды стекловидного тела в процессе роста и регрессии, сосудистая сумка хрусталика, хориокапилляры сосудистой оболочки, развивающиеся сосуды собственно сетчатки (Mann, 1949) создают опасность повреждения сетчатки и хрусталика, вызываемого окислительным стрессом. Стекловидное тело, расположенное между сетчаткой и хрусталиком, является самым объемным внеклеточным матриксом глаза человека и является важной внутриглазной средой, обеспечивающей метаболические процессы в тканях глаза (Le Goff, Bishop, 2008). На ранних стадиях пренатального развития человека в стекловидном теле нами были

обнаружены лютеин (Yakovleva *et al.*, 2007; Panova *et al.*, 2017), альбумин, альфа-фетопротеин (Panova, Tatikolov, 2011) и билирубин (Панова и др., 2020) — молекулы, обладающие свойствами антиоксидантов, которые, вероятно, обеспечивают защиту стекловидного тела и окружающих его тканей от окислительного стресса.

Ранее в стекловидном теле и жидкости передней камеры глаза травяной лягушки с применением метода импульсного лазерного фотолиза и рибофлавина в качестве акцептора электрона в триплетном состоянии, были обнаружены доноры электрона — тушители триплетного состояния рибофлавина (Panova *et al.*, 2008). Этим же методом можно оценить присутствие доноров электрона в стекловидном теле плодов человека. Следует учесть, что соединения—доноры электрона эффективно взаимодействуют со свободными радикалами, участвующими в процессах перекисного окисления и, таким образом, обладают свойствами антиоксидантов. Следовательно, данный метод можно использовать для оценки содержания антиоксидантов в биологических средах. В настоящей работе предложенный метод был применен для анализа стекловидного тела глаза человека в пренатальном развитии. Так как этот метод позволяет оценивать только суммарную концентрацию ан-

тиоксидантов, но не отдельные их молекулы, мы независимыми методами проанализировали содержание в стекловидном теле глаза плодов человека мочевой кислоты и катехоламинов, обладающих свойствами антиоксидантов. Кроме антиоксидантной функции, эти молекулы играют важную роль в метаболизме различных органов и тканей организма (Liu *et al.*, 1984; Shi *et al.*, 2003; Eisenhofer *et al.*, 2004; Webb *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2010; Tovchiga, Shtrygol, 2014).

Важность стекловидного тела для пренатального развития тканей глаза определила цель настоящей работы – проанализировать содержание антиоксидантов в стекловидном теле глаза плодов человека по критерию электронодонорных свойств – как тушителей триплетного состояния рибофлавина. Поскольку анализ литературы показал отсутствие данных по содержанию мочевой кислоты и катехоламинов в стекловидном теле в раннем пренатальном развитии человека, в работе также проанализировали эти молекулы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали стекловидное тело глаз плодов человека с 17 по 31 недель гестации. Возраст плодов соответствовал срокам, установленным врачом-акушером. Оценку содержания доноров электрона методом импульсного фотолиза проводили также для стекловидного тела взрослых глаз 23, 25, 41 и 48 лет.

Глазные яблоки, полученные при аутопсии, очищали от окружающих тканей и отмывали в нескольких сменах физиологического раствора (0.9% NaCl). Затем под бинокулярной лупой МБС-9 отрезали по лимбу роговицу и вынимали стекловидное тело вместе с хрусталиком, после чего аккуратно удаляли хрусталик и очищали стекловидное тело от остатков сетчатки. Полученные таким образом образцы стекловидного тела центрифугировали при 12 500 об./мин и 4°C в течение 30 мин. Надосадочную жидкость использовали в качестве образцов для исследования с помощью фотохимического зонда и для измерения концентрации мочевой кислоты.

Концентрацию мочевой кислоты измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе ВА-400, компании “BioSystems S.A.” (Испания). Измерения провели на 11 плодах с 17 по 31 нед.: 2 плода на 17 нед., 2 – на 19 нед., 2 – на 21 нед., 1 – на 23 нед., 2 – на 24 нед., 2 – на 31 нед. Анализировали образцы стекловидного тела, объединенные от обоих глаз одного плода. Для измерений с помощью фотохимического зонда объединяли надосадочную жидкость от двух плодов каждого возраста, оставшуюся после измерения концентрации мочевой кислоты.

Присутствие катехоламинов (норадrenalина, адреналина, дофамина) определяли в стекловидном теле у двух плодов на сроках 17 и 18 нед. методом ВЭЖХ.

**Оценка содержания антиоксидантов – эффективных доноров электрона.** Оценку общего содержания молекул антиоксидантов, являющихся эффективными донорами электрона, в стекловидном теле проводили методом импульсного фотолиза с использованием рибофлавина, у двух плодов человека 24 и 31 недель и, для сравнения, у взрослых людей (по одному глазу для каждого возраста) 23, 25, 41 и 48 лет. Рибофлавин, являясь природным соединением (витамин В<sub>2</sub>), обладает фотохимической активностью. В триплетном состоянии он отрывает электрон от различных доноров с образованием радикалов (Cardoso *et al.*, 2004, 2005). Это свойство позволяет использовать его в качестве фотохимического зонда для изучения содержания доноров электрона во внеклеточном матриксе.

Рибофлавин в качестве зонда растворяли в супернатантах стекловидного тела (в концентрации  $\sim 5 \times 10^{-4}$  моль/л) и переводили в возбужденное триплетное состояние на установке лазерного импульсного фотолиза с возбуждением азотным лазером (337 нм, длительность вспышки 1 нс, энергия 0.8 мДж) (Levin *et al.*, 2005). Содержание доноров электрона в стекловидном теле оценивали по кинетике гибели триплетного состояния рибофлавина (спектр триплет-триплетного поглощения с  $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 710$  нм), который, как известно, эффективно тушится электроно-донорными соединениями (Cardoso *et al.*, 2004, 2005, 2012). Из этой кинетики (экспоненциальной, рис. 1, кривая 2) были определены константы скорости гибели триплетного состояния рибофлавина в стекловидном теле ( $k_T$ ) Точность определения значений  $k_T$  составляла  $\pm 10\%$ . Сравнение величин  $k_T$  с константой скорости гибели триплетного состояния рибофлавина в воде ( $k_0$ , рис. 1 кривая 1) позволило оценить константы скорости тушения триплетного состояния рибофлавина донорами электрона, содержащимися в стекловидном теле, которые, в свою очередь, дали возможность оценки суммарной концентрации эффективных доноров электрона в стекловидном теле (табл. 1, см. ниже).

Все протоколы манипуляций с аутопсийным материалом человека одобрены комиссией по биоэтике ИБР РАН им. Н.К. Кольцова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мочевая кислота была обнаружена в стекловидном теле плодов на всех исследованных стадиях (табл. 1). Не наблюдается закономерной зависимости концентрации мочевой кислоты от возраста плодов. Большая вариабельность данных, возможно, связана как с метаболизмом пуринов, так

и с питанием матери во время беременности, либо с малым количеством проанализированных глаз.

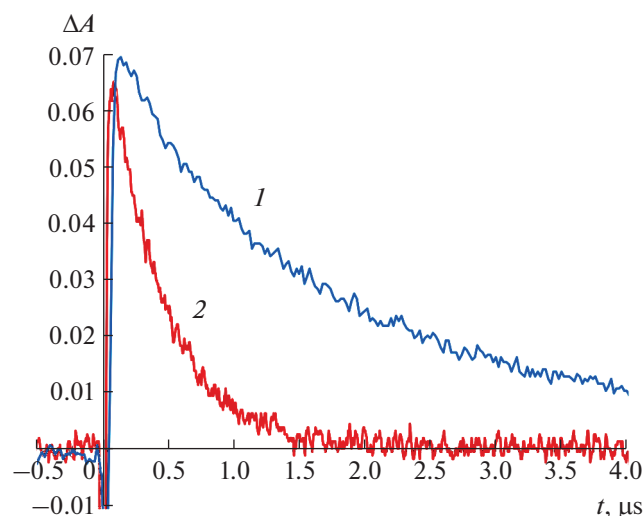
Кроме того, в стекловидном теле на стадиях 17 и 18 нед. были обнаружены катехоламины – норадреналин, адреналин и дофамин. Данные по катехоламинам носят качественный характер.

Информация о содержании электроно-донорных тушителей в стекловидном теле была получена путем сравнения кинетики гибели триплетного состояния рибофлавина в среде стекловидного тела с таковой в воде. Для этой цели мы использовали следующее выражение для константы скорости гибели триплетного состояния рибофлавина (Panova *et al.*, 2008):

$$k_T = k_0 + \sum k_{qi}c_i = k_0 + k_q \sum c_i, \quad (1)$$

где  $k_0$  – константа скорости гибели триплетного состояния рибофлавина в отсутствие тушителей;  $k_{qi}$  и  $c_i$  – константы скорости тушения и соответствующие концентрации тушителей;  $k_q$  – константа скорости тушения, усредненная по большинству эффективных тушителей, присутствующих в системе (с учетом их концентрации).

Мы можем принять  $k_0$  равным  $k_T$  в воде в отсутствие тушителей ( $k_0 = 3.3 \times 10^5 \text{ с}^{-1}$  (Panova *et al.*, 2008)). Измерение кинетики гибели триплетного состояния рибофлавина в стекловидном теле у плодов 24 и 31 недель гестации дало значения  $k_T$ , равные  $(2.4\text{--}2.5) \times 10^6 \text{ с}^{-1}$  (табл. 1). Для основных электронодонорных тушителей триплетного состояния рибофлавина, которые могут присутствовать в стекловидном теле, в литературе известны следующие значения  $k_q$  ( $k_q \times 10^{-9}$ , л моль $^{-1}$  с $^{-1}$ ): 2.9 для мочевой кислоты, 2.0 для аскорбата, 1.8 для трипто-



**Рис. 1.** Кинетические кривые гибели триплетного состояния рибофлавина (1) в воде и (2) в стекловидном теле плода 24 нед. гестации.  $\Delta A$  – изменение поглощения;  $t$ ,  $\mu\text{s}$  – время, мкс. Длина волны регистрации кинетических кривых 710 нм.

фана, 1.4 для тирозина, 2.8 для катехоламинов (Cardoso *et al.*, 2004, 2005, 2007, 2012). Для контроля мы измерили значение  $k_q$  для тушения триплетного состояния рибофлавина мочевой кислотой в воде ( $3.1 \times 10^9 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$ ), которое оказалось близким к значению, приведенному выше. Соединения с более низкими константами скорости тушения (порядка  $10^8 \text{ л моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$  и менее, в частности, белки альбумин, лактоглобулин и лизоцим (Cardoso *et al.*, 2004, 2005, 2007, 2012)), вероятно,

**Таблица 1.** Концентрация мочевой кислоты, константа скорости гибели триплетного состояния рибофлавина ( $k_T$ ) и общая концентрация доноров электрона в стекловидном теле человека разных возрастов (в пренатальном развитии и взрослого человека)

	Возраст (число плодов или глаз)	Концентрация мочевой кислоты, мкмоль/л	$k_T \times 10^{-6}$ , с $^{-1}$	Общая концентрация доноров электрона, мкмоль/л
Плод человека	17 нед (2 плода)	37; 136	н/а	н/а
	19 нед (2 плода)	79; 235	н/а	н/а
	22 нед (2 плода)	67; 104	н/а	н/а
	23 нед (1 плод)	64	н/а	н/а
	24 нед (2 плода)	142; 248	2.5	~990 (>700)
	31 нед (2 плода)	79; 80	2.4	~940 (>690)
Взрослый человек	23 года (1 глаз)	н/а	3.3	~1400 (>990)
	25 лет (1 глаз)	н/а	5.6	~2400 (>1800)
	41 год (1 глаз)	н/а	6.0	~2600 (>1900)
	48 лет (1 глаз)	н/а	7.6	~3300 (>2400)

Примечание. н/а – не анализировали.

не вносят существенного вклада в процесс тушения. Было показано, что каротиноиды, которые также присутствуют в стекловидном теле (Yakovleva *et al.*, 2007; Panova *et al.*, 2017), не тушат триплетное состояние рибофлавина (Cardoso *et al.*, 2004, 2005, 2007, 2012). Мы также показали, что такие компоненты стекловидного тела, как гиалуроновая кислота и коллаген, не тушат триплетное состояние рибофлавина (Panova *et al.*, 2008). Целесообразно учитывать только наиболее активные триплетные тушители с  $k_q \geq 1 \times 10^9$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup> (в частности, 5 соединений, указанных выше). Если принять для  $k_q$  в качестве грубого приближения усредненное значение  $2.2 \times 10^9$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>, то из соотношения (1) можно оценить общую концентрацию эффективных тушителей-антиоксидантов  $\Sigma c_i$  (~1000 мкмоль/л, (табл. 1); если принять для  $k_q$  максимальное значение  $3 \times 10^9$  л моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>,  $\Sigma c_i$  будет не менее 700 мкмоль/л, что является нижней границей оценки содержания антиоксидантов в стекловидном теле). Поскольку измеренная нами максимальная концентрация мочевой кислоты в стекловидном теле составляла 248 мкмоль/л (для плодов 24 нед. гестации, (табл. 1), содержание других эффективных тушителей в стекловидном теле у плодов 24 недель гестации можно определить по разности:  $990 - 248 = 742$  мкмоль/л (не менее  $700 - 248 = 452$  мкмоль/л). Еще более высокое содержание других эффективных триплетных тушителей можно ожидать в стекловидном теле плодов 31 недель гестации (по разности  $940 - 80 = 860$  мкмоль/л), с учетом содержания мочевой кислоты в нем ~80 мкмоль/л (табл. 1).

Для сравнения были проведены измерения кинетики гибели триплетного состояния рибофлавина в стекловидном теле взрослых людей, которые дали еще большие значения  $k_T$  (табл. 1). Наблюдается тенденция к увеличению концентрации доноров электрона с возрастом человека (что требует дополнительного исследования). Это может означать накопление эффективных антиоксидантов в стекловидном теле, возможно, связанное с возрастной перестройкой матрикса стекловидного тела.

Таким образом, концентрация мочевой кислоты в стекловидном теле плодов человека демонстрирует большую вариабельность (от 37 до 248 мкмоль л<sup>-1</sup>), и не наблюдается какой-либо возрастной зависимости концентрации. В стекловидном теле у взрослых людей содержание мочевой кислоты также варьирует в широких пределах — от 77.38 до 452.00 мкмоль/л (Kałuzny, Raukić, 1996). В то же время, полученные данные указывают на то, что стекловидное тело плодов человека, наряду с мочевой кислотой, содержит и другие эффективные антиоксиданты (эффективные тушители триплетного состояния рибофлавина) с общей концентрацией, которая может существенно пре-

вышать концентрацию мочевой кислоты. В частности, такими антиоксидантами могут быть катехоламины (Shimizu *et al.*, 2010; Tovchiga, Shtrygol, 2014; Шилов, Иванютин, 2014), присутствие которых было обнаружено в стекловидном теле плодов человека в настоящей работе, и аскорбиновая кислота, которая была обнаружена в стекловидном теле у плодов человека в работе Сен с соавт. (Sen *et al.*, 1983). Присутствие катехоламинов (Hervet *et al.*, 2016), аскорбиновой кислоты, триптофана и ряда других антиоксидантов (Ankamah *et al.*, 2020) также было показано в стекловидном теле глаз взрослого человека.

Из многочисленных функций мочевой кислоты и катехоламинов мы сделали акцент на их антиоксидантных свойствах, поскольку антиоксидантная защита является важной составляющей в развитии глаза, обеспечивающей защиту сетчатки, хрусталика и самого стекловидного тела от окислительного стресса. В то же время все обнаруженные нами антиоксиданты в стекловидном теле являются биологически активными молекулами и могут участвовать в регуляции пролиферации и дифференцировки сетчатки и хрусталика. Так, мочевая кислота присутствует в жидких средах и тканях организма и помимо антиоксидантной функции служит показателем ряда патологических состояний органов и тканей, таких как подагра, гиперурикемия, артрит, сердечно-сосудистая и почечная недостаточность (Ames *et al.*, 1981; Alvarez-Lario, Macaragon-Vicente, 2010). Она является одним из главных эндогенных сигналов опасности при повреждении клеток, приводящем к стимуляции иммунной системы путем активации Т-клеток (Shi *et al.*, 2003; Webb *et al.*, 2009).

Важными молекулами, присутствующими в организме, являются и катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин). Они занимают ключевую позицию в регуляции физиологических процессов (Eisenhofer *et al.*, 2004). Катехоламины хорошо исследованы в сетчатке глаза млекопитающих. Дофамин и адреналин присутствуют в амакриновых нейронах, которые участвуют в зрительном процессе. Норадреналин присутствует в симпатических нервах, которые иннервируют сосуды сетчатки (Hodjicostantinou, Neff, 1984; Максимова, 2008). В последнее время появляются данные об участии катехоламинов — дофамина и норадреналина в регуляции ангиогенеза при ретинопатии недоношенных (Катаргина и др., 2019).

Следует сказать, что некоторые молекулы-антиоксиданты, также присутствующие в стекловидном теле, не являются эффективными тушителями триплетного состояния рибофлавина и, таким образом, не входят в оценку, полученную методом тушения триплетного состояния рибофлавина. К ним, в частности, относится лютеин — каротиноид, обнаруженный нами в стекловидном теле плодов

человека на ранних стадиях развития (Yakovleva *et al.*, 2007; Panova *et al.*, 2017).

Полученные данные позволили расширить наше представление о молекулах стекловидного тела, обладающих антиоксидантными свойствами, в пренатальном развитии глаза человека. Оценка содержания антиоксидантов по критерию тушения триплетного состояния рибофлавина показала достаточно высокую их концентрацию в стекловидном теле как плодов, так и взрослого человека (не менее 700–1000 мкмоль/л). Содержание антиоксидантов в системе развивающегося глаза, обеспечивающее его редокс-статус, является важным показателем нормы и патологии глаза и существенно для интерпретации заболеваний глаз у новорожденных и принятия терапевтических, либо хирургических подходов к лечению.

Авторы выражают благодарность Р.А. Полтавцевой (НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова) и М.Д. Чибиревой (ИБР РАН) за помощь в работе.

Работа выполнена И.Г. Пановой в рамках раздела ГЗ ИБР РАН 2021 года (0088-2021-0017) и А.С. Татиколовым и П.П. Левиным в рамках раздела ГЗ ИБХФ РАН (001201253314).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю., Бондаренко Н.С., Никишина Ю.О., Муртазина А.Р., Урюмов М.В. Изучение патогенетического значения катехоламинов в развитии ретинопатии недоношенных на экспериментальной модели заболевания // Рос. офтальмол. журн. 2019. Т. 12. № 4. С. 64–69.
- Максимова Е.М. Нейромедиаторы сетчатки и перестройки в нервных слоях сетчатки при дегенерации фоторецепторов // Сенсорные системы. 2008. Т. 22. № 1. С. 36–51.
- Панова И.Г., Сухова Ю.В., Татиколов А.С., Иванец Т.Ю. Билирубин в стекловидном теле глаза плодов человека // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины. 2020. Т. 170. № 7. С. 118–120.
- Шилов Г.Н., Иванютин В.А. Антиоксидантная активность катехоламинов, как одно из звеньев их антистрессорного эффекта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т. 12. № 2. С. 43–46.
- Álvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution // Rheumatology (Oxford). 2010. V. 49. P. 2010–2015.
- Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981. V. 78. P. 6858–6862.
- Ankamah E., Sebag J., Ng E., Nolan J.M. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-retinopathy: exploring the links // Antioxidants. 2020. V. 9. P. 7.
- Cardoso D.R., Franco D.W., Olsen K., Andersen M.L., Skibsted L.H. Reactivity of bovine whey proteins, peptides, and amino acids toward triplet riboflavin as studied by laser flash photolysis // J. Agric. Food Chem. 2004. V. 52. P. 6602–6606.
- Cardoso D.R., Homem-de-Mello P., Olsen K., da Silva A.B.F., Franco D.W., Skibsted L.H. Deactivation of triplet-excited riboflavin by purine derivatives: important role of uric acid in light-induced oxidation of milk sensitized by riboflavin // J. Agric. Food Chem. 2005. V. 53. P. 3679–3684.
- Cardoso D.R., Olsen K., Skibsted L.H. Mechanism of deactivation of triplet-excited riboflavin by ascorbate, carotenoids, and tocopherols in homogeneous and heterogeneous aqueous food model systems // J. Agric. Food Chem. 2007. V. 55. P. 6285–6291.
- Cardoso D.R., Libardia S.H., Skibsted L.H. Riboflavin as a photosensitizer. Effects on human health and food quality // Food Funct. 2012. V. 3. P. 487–502.
- Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // Pharmacol. Rev. 2004. V. 56. P. 331–349.
- Hervet T., Teresin'ski G., Hejna P., Descloux E., Grouzmann E., Palmiere C. Catecholamines and their O-methylated metabolites in vitreous humor in hypothermia cases // Forensic Sci. Med. Pathol. 2016. V. 12. P. 163–169.
- Hodjicostaintinou M., Neff N.H. Catecholamine system of retina: a model for studying synaptic mechanisms // Life Sciences. 1984. V. 35. P. 1135–1147.
- Kałuzny J.J., Raukuć D. Uric acid level in human aqueous and vitreous humor // Klin. Oczna. 1996. V. 98. P. 267–270.
- Le Goff M.M., Bishop P.N. Adult vitreous structure and postnatal changes // Eye (London). 2008. V. 22. P. 1214–1222.
- Levin P.P., Sul'timova N.B., Chaikovskaya O.N. Kinetics of fast reactions of triplet states and radicals under photolysis of 4,4'-dimethylbenzophenone in the presence of 4-halophenols in micellar solutions of sodium dodecyl sulfate in magnetic field // Russ. Chem. Bull. 2005. V. 54. P. 1433–1438.
- Liu K-M., Swann D., Lee P., Lam K.-W. Inhibition of oxidative degradation of hyaluronic acid by uric acid // Current Eye Research. 1984. V. 3. P. 1049–1053.
- Mann I. The development of the human eye. London: Brit. Med. Assoc. 1949. 313 p.
- Panova I.G., Tatikolov A.S. Investigation of the content of alpha-fetoprotein and serum albumin in the vitreous body of the eye of human embryos // Biol. Bull. 2011. V. 38. P. 191–194.
- Panova I.G., Sharova N.P., Dmitrieva S.B., Levin P.P., Tatikolov A.S. Characterization of the composition of the aqueous humor and the vitreous body of the eye of the frog *Rana temporaria* L. // Comp. Biochem. Physiol. Part A. 2008. V. 151. P. 676–681.
- Panova I.G., Yakovleva M.A., Tatikolov A.S., Kononikhin A.S., Feldman T.B., Poltavtseva R.A., Nikolaev E.N., Sukhikh G.T., Ostrovsky M.A. Lutein and its oxidized forms in eye structures throughout prenatal human development // Exp. Eye Res. 2017. V. 160. P. 31–37.
- Sen A., Roy R., Mukherjee K.L. Ascorbic acid concentration in developing human fetal vitreous humor. Indian J. Ophthalmol. 1983. V. 31. № 2. P. 73–74.

- Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells // *Nature*. 2003. V. 425. P. 516–521.
- Shimizu T., Nakanishi Y., Nakahara M., Wada N., Morooka Y., Hirano T., Konishi T., Matsugo S. Structure effect on antioxidant activity of catecholamines toward singlet oxygen and other reactive oxygen species *in vitro* // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010. V. 47. P. 181–190.
- Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress // *Annu. Rev. Biochem.* 2017. V. 86. P. 715–748.
- Tovchiga O.V., Shtrygol S.Yu. Uric acid and central nervous system functioning (a literature review) // *Biol. Bulletin Reviews*. 2014. V. 4. P. 210–221.
- Webb R., Jeffries M., Sawalha A.H. Uric acid directly promotes human T-cell activation // *Am. J. Med. Sci.* 2009. V. 337. P. 23–27.
- Yakovleva M.A., Panova I.G., Feldman T.B., Zak P.P., Tatikolov A.S., Sukhikh G.T., Ostrovsky M.A. Finding of carotenoids in the vitreous body of human eye during prenatal development // *Russ. J. Dev. Biol.* 2007. V. 38. P. 317–321.
- Yang Z., Xiaohua W., Lei J., Ruoyun T., Mingxia X., Weichun H., Li F., Ping W., Junwei Y. Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular epithelial cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010. V. 299. P. 336–346.

## Antioxidants in the Vitreous Body of Human Eye Fetuses

I. G. Panova<sup>1, #</sup>, Yu. V. Sukhova<sup>2</sup>, A. S. Tatikolov<sup>3</sup>, P. P. Levin<sup>3</sup>, and T. Yu. Ivanets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova, 26, Moscow, 119334 Russia*

<sup>2</sup>*National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, ul. Akademika Oparina, 4, Moscow, 117997 Russia*

<sup>3</sup>*Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: pinag@mail.ru*

Using the method of laser photolysis, the presence of electron donor antioxidants has been shown and their total content (not less than 700–1000  $\mu\text{mol/L}$ ) in the vitreous body of the human eye in early prenatal development has been estimated. In the vitreous body, the concentration of uric acid has been determined and the presence of catecholamines (dopamine, noradrenaline, adrenaline) – antioxidants with electron-donor properties, has been shown. The content of antioxidants in the system of the developing eye, which ensures its redox status, is an important indicator for assessing the normal state and pathology of the eye and is essential for predicting and interpreting eye diseases in newborns and adequate approaches to their treatment.