

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

МЕДВЕДЕВА Л.М.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №5. – С. 7-14.

SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

MEDVEDEVA L.M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(5):7-14.

Резюме.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) приводит к выраженному снижению центрального зрения и нарушает при этом социальную и трудовую деятельность человека. Эта патология связана с возрастом, и клинически значимые проявления ее определяются в возрастной группе от 66 до 74 лет у 15% населения, от 75 до 84 лет у 25%, от 85 лет и старше у 30%. Патогенез данного заболевания до конца не изучен. Но уже доказана та или иная роль определенных генов в развитии возрастной макулярной дегенерации: PLEKHA1, HTRA1, CFH, CFB/C2, CRP, комплемента C3, ARMS2, HMCN1/FBLN6, FBLN5, TLR3, ApoE, VEGF A и других. Продолжают исследоваться новые гены, предположительно имеющие отношение к ВМД, например PLCG2, кодирующий фермент фосфолипазу C. Единственно эффективным патогенетическим лечением неоваскулярной ВМД на сегодняшний день остается анти-VEGF терапия в виде интравитреальных инъекций. Появляются новые перспективные направления лечения: пролонгированные препараты (бролуцизумаб), комбинированная терапия (ингибиторы компонентов системы комплемента и анти- VEGF терапия), многие из них находятся на различных стадиях клинических испытаний. Дальнейшее изучение патогенеза ВМД направлено на разработку нового, более эффективного лечения. *Ключевые слова:* *возрастная макулярная дегенерация, патогенез, полиморфизм генов, VEGF, анти-VEGF терапия, интравитреальные инъекции.*

Abstract.

Age-related macular degeneration (AMD) leads to a marked decrease in central vision and disrupts social and work activities of a person. This pathology is associated with age, and its clinically significant manifestations are determined in the age group from 66 to 74 years in 15% of the population, from 75 to 84 years – in 25%, from 85 years and older – in 30%. The pathogenesis of this disease is not fully understood. But the role of certain genes in the development of age-related macular degeneration has already been proved: PLEKHA1, HTRA1, CFH, CFB / C2, CRP, complement C3, ARMS2, HMCN1 / FBLN6, FBLN5, TLR3, ApoE, VEGF A and others. New genes, presumably related to AMD, continue to be investigated, for example, PLCG 2, which codes the enzyme phospholipase C. The only effective pathogenetic treatment of neovascular AMD nowadays is anti-VEGF therapy in the form of intravitreal injections. New promising areas of treatment appear: prolonged drugs (brolicizumab), combination therapy (inhibitors of the components of the complement system and anti-VEGF therapy), many of them being at various stages of clinical trials. Further study of the pathogenesis of AMD is aimed at the development of a new, more effective treatment.

Key words: *age-related macular degeneration, pathogenesis, gene polymorphism, VEGF, anti- VEGF therapy, intravitreal injection.*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое, по-разному прогрессирующее, двухстороннее заболевание центральной зоны сетчатки с окончательно невыясненной этиологией и патогенезом, которое в настоящее время невозможно вылечить [1-6]. Данная патология приводит к выраженному снижению центрального зрения и нарушает при этом социальную и трудовую деятельность человека. Учитывая тот факт, что ВМД сейчас выявляется в более раннем возрасте, а также отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни, значимость данного заболевания, изучение его патогенеза и поиск нового эффективного лечения весьма актуальны.

Первое упоминание о ВМД датируется 1855 годом, когда был описан такой элемент данного заболевания, как друзы [2]. Эта патология связана с возрастом [6], и клинически значимые проявления ее определяются в возрастной группе от 66 до 74 лет у 15% населения, от 75 до 84 лет у 25%, от 85 лет и старше у 30% [1]. Также установленными факторами риска являются курение [3, 4, 6]; этническая принадлежность: так, ВМД чаще встречается у представителей белой расы, особенно ее поздние стадии [3, 6]; заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз и артериальная гипертензия) [3]. Структуры, в которых первоначально происходят изменения при этой патологии, следующие: ретинальный пигментный эпителий, мембрана Бруха и слой хориокапилляров. В настоящее время выделяют «сухую» или неэкссудативную форму ВМД, которая составляет 85-90% [7], ее далекозашедшей стадией является географическая атрофия, и «влажную», экссудативную или неоваскулярную форму данного заболевания, которая заканчивается формированием фиброваскулярного рубца. При «влажной» ВМД выявляется та или иная хориоидальная неоваскуляризация. По классификации Macular Photocoagulation Study Group выделяют: классическую неоваскулярную мембрану, скрытую неоваскулярную мембрану и смешанную неоваскулярную мембрану [6]. Особое место занимают ретинальная ангиоматозная пролиферация (РАП), это 3 тип неоваскуляризации, которая составляет около 12-15% неоваскулярной ВМД, как установили в 2001 году L. Yannuzzi и другие, а также идиопатическая полипоидальная хориоидальная васкулопатия (ПХВ), это 8-13% экссудативной ВМД [8]. Наиболее полной является классификация ВМД по AREDS (Age-Related

Eye Disease Study), которая используется в большом количестве клинических исследований для оценки тяжести и прогноза заболевания и является более подробной и детально отражающей изменения, происходящие в сетчатке и сосудистой оболочке. По этой классификации отсутствие ВМД (категория 1) – это отсутствие или несколько твердых друз (диаметр меньше 63 микрон); ранняя стадия ВМД (категория 2) – множественные твердые друзы, небольшое количество мягких друз (диаметр 63-124 микрона) или изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ); промежуточная стадия ВМД (категория 3) – большое количество мягких друз, по крайней мере, одна сливная друза (диаметр 125 микрон) или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки; поздняя стадия ВМД (категория 4) характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин): географическая атрофия РПЭ и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки; неоваскулярная макулопатия (ХНВ, серозная и/или геморрагическая отслойка нейроэпителия или РПЭ, липидные отложения, субретинальная и субпигментная неоваскуляризация, образование дисковидного рубца) [3, 6].

Патогенез данного заболевания до конца не изучен и остается неясным, что именно является пусковым фактором развития ВМД. Существует теория оксидативного стресса. Так, Cohen S. M. и другими в 1994 г. обнаружено, что при ВМД повышается экспрессия ферментов антиоксидантной системы каталазы и супероксиддисмутазы клетками РПЭ. В пользу этой теории говорит и то, что доказанным фактором риска развития ВМД является курение, которое также нарушает работу антиоксидантной системы. Теория хронического воспаления тоже не противоречит накопленным данным о патогенезе ВМД. Было выявлено наличие лейкоцитов и макрофагов в составе неоваскулярных мембран, в повреждениях мембраны Бруха (Grossniklaus H. E. et al., 2005). Роль нарушений системы комплемента в развитии ВМД, которая является ключевым звеном воспаления, уже бесспорна [9, 10]. В последние годы большинство авторов считают ВМД генетически детерминированным заболеванием [1, 4], и это действительно объясняет то, что у некоторых людей уже в возрасте 50 лет бывают его тяжелые и быстро прогрессирующие формы, а у кого-то и в 90 лет нет никаких признаков данного заболевания. Уже доказана та или иная роль

определенных генов в развитии возрастной макулярной дегенерации: PLEKHA1, HTRA1, CFH, CFB/C2, CRP, комплемента C3, ARMS2, HMCN1/FBLN6, FBLN5, TLR3, ApoE, VEGF A и других [1, 5, 9, 11-13]. Так PLEKHA1 (TAPP 1): находится в 10 хромосоме, кодирует белок, локализующийся на плазматической мембране (плекстрин), который связывает фосфатидилинозитол 3,4-бисфосфат и играет роль в активации Т и В клеток, экспрессируется в макулярной области сетчатки и может быть связан с аутоиммунными реакциями и воспалением [5]. Выявлен полиморфизм данного гена в семьях с ранним началом ВМД [12]. HTRA1 (имеет другое название ARMD 7): находится в 10 хромосоме, кодирует фермент сериновую протеазу, связывается с белками TGF- β (трансформирующий фактор роста β , которые регулируют деление клеток, апоптоз и играют роль в неоваскулогенезе) и ингибирует их, следовательно должна отмечаться связь его полиморфизма с неоваскулярной ВМД. В одном из исследований показано, что изменение экспрессии именно HTRA1 в ретинальном пигментном эпителии больше связано с риском возникновения ВМД, чем генов PLEKHA1 и ARMS2, находящихся в той же хромосоме и роль которых в развитии ВМД также доказана [13]. CFH: кодирует фактор комплемента H. В 2018 г. Sodi и другие подтвердили связь генотипа CFH Y402 H с «сухой» формой ВМД и пигментным ретинитом, что говорит о дисрегуляции системы комплемента и подтверждает теорию хронического воспаления при ВМД. Klein и др. (2005 г.), а также Haines и др. (2005 г.) независимо друг от друга определили, что вариант CFH Y402 H объясняет 43 % ВМД. Hageman и др. (2005 г.) утверждают, что этот вариант находится в области, которая связывает гепарин и C-реактивный белок (CRP). CRP: белок плазмы крови, концентрация которого увеличивается при воспалении. Он играет важную роль в удалении биоактивных лизофосфолипидов и жирных кислот, которые образуются при повреждении собственных клеточных мембран. Участвует в активации комплемента по классическому (через фактор H) и альтернативному пути. По мнению Hageman и др. (2005 г.) генотип C/C CFH Y402 H ассоциирован с повышением уровня CRP в сосудистой оболочке глаза, что может провоцировать хроническое воспаление и развитие ВМД. CFB/C2 (ARMD 14): сывороточный гликопротеин, функционирует как часть классического пути системы комплемента. Отмечается их

умеренное влияние на развитие ВМД [10]. Комплемент C3: является центральным компонентом системы комплемента (СК), белком острой фазы воспаления, нужен он для осуществления цитолиза и анафилаксии. На его долю приходится около 70% от общего белка СК, участвует в запуске комплемента по классическому и альтернативному пути. Активация данного компонента играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Данные о связи полиморфизма C 3 с ВМД противоречивы и их мало [14]. Также по данным метаанализа, проведенного Jabbarpoor Bonyadi M.H. и другими авторами в 2016 г., установлено наличие общего пути для генов ARMS2 и CFH в патогенезе ВМД, который может быть путем комплемента. Данные еще одного метаанализа того же автора в 2019 г. выявили связь этих двух генов с неоваскулярной ВМД и более сильное влияние гена ARMS2. ARMS2 (ARMD 8) расположен в 10 хромосоме, он кодирует митохондриальный белок, функции которого недостаточно изучены, связан с развитием неоваскулярной ВМД и полипоидной хориоваскулопатии. Известно, что он взаимодействует с фибулином 6 [11], экспрессируется в моноцитах человека, а также служит «якорем» для пропердина, активатора комплемента через фактор H [9]. HMCN1/FBLN6 (ARMD 1): кодирует большой внеклеточный класс семейства иммуноглобулинов, связывает ионы кальция, выполняет структурную функцию, его мутации связаны с семейными случаями заболевания [15]. FBLN5 (ARMD 3): находится в 14 хромосоме, белок внеклеточного матрикса, способствует адгезии эндотелиальных клеток, что более выражено в растущих артериях, его экспрессия увеличивается в пораженных атеросклеротическими бляшками сосудах, в их эндотелиальных клетках, значит он может играть определенную роль в неоваскулогенезе. Умеренно экспрессируется в РПЭ и поддерживает целостность мембраны Бруха [16]. Было показано его взаимодействие с аполипопротеином А [17]. А также при некоторых полиморфизмах, связь которых с ВМД установлена, отмечается значительное снижение образования FBLN5 [16]. TLR3 (толл-подобный рецептор 3): интегральный мембранный белок, участвует в функционировании врожденного иммунитета. Выявлено его влияние на развитие ВМД у кавказцев [18]. Полиморфизм rs3775291 имеет небольшое значение для заболевания, и необходимо дальнейшее его исследование [18]. В некоторых работах не было показано статистиче-

ски достоверных различий этого гена у пациентов с географической атрофией и неоваскулярной ВМД по сравнению с контрольной группой [19]. ApoE (аполипопротеин E): находится в 19 хромосоме, участвует в метаболизме липидов в тканях, в том числе нервной системы. Изоформы ApoE отличаются по способности стимулировать отток холестерина из клеток. Проведенный метаанализ выявил защитную роль полиморфизма ApoE ϵ 4, этот вариант предотвращает развитие ВМД [20, 21], также ApoE ϵ 4 участвует в восстановлении и поддержании мембран нейрональных клеток [21]. Не так давно был выделен новый ген, который предположительно имеет отношение к ВМД. Это PLCG2. Он кодирует фермент фосфолипазу C, передает сигналы внутрь клетки, тем самым управляя такими ее функциями как рост, созревание и движение. Этот фермент участвует в процессе активации тромбоцитов. Он играет важную роль в клетках иммунной системы и воспалениях. Был произведен анализ биологических путей с использованием статистики из нескольких баз данных по ВМД, включая GWAS, определены гены, которые могут передавать сигналы, построены сети межбелковых взаимодействий, и именно этот ген стал центральным звеном для всех значимых путей. Это первое его упоминание относительно ВМД [22].

Особую роль в развитии возрастной макулярной дегенерации играют факторы роста. VEGF (Vascular endothelial growth factor) A: сигнальный белок, отвечающий за восстановление подачи кислорода к тканям, когда циркуляция крови недостаточна, стимулирует ангиогенез. Полиморфный вариант rs699947 VEGF A, который активно изучался, не связан с риском развития неоваскулярной ВМД [23]. Интересны исследования, изучающие комплексные генотипы и взаимодействие нескольких предположительно значимых для ВМД генов. Так, в одном из них при изучении отдельно полиморфизма VEGF различий с контрольной группой выявлено не было, а при анализе комплексных генотипов выявлены шесть позитивно ассоциированных с развитием заболевания комплексов VEGF-MMP (матричные металлопротеиназы) генов. В состав пяти из них входит минорный гомозиготный генотип VEGF-2578AA [24]. Но все же повышение уровня VEGF и других ростовых факторов нужно рассматривать как одно из конечных патогенетических звеньев развития ВМД, возникающее в результате ишемии и гипоксии. Однако одного

только повышения VEGF недостаточно для развития субретинальной неоваскуляризации. В искусственных условиях было выявлено, что при значительном повышении уровня VEGF происходит лишь увеличение сосудистой сети только в самой хориоиде и эти сосуды не проникают через мембрану Бруха (Schwesinger et al. 2001). PDGF (тромбоцитарный фактор роста, platelet-derived growth factor): содержится в тромбоцитах, обеспечивает ангиогенез при ишемии и воспалении, сильный стимулятор репарации тканей, рецепторы к нему расположены в сосудистой стенке на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани, он играет роль в формировании сосудов, увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани. FGFs (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor): гепарин-связывающие белки, относящиеся к семейству факторов роста, мощный ангиогенный фактор (сильнее VEGF и PDGF), стимулирует рост эндотелиальных клеток и организацию их в трубчатую структуру, ускоряет ангиогенез из уже существующей сосудистой сети, необходим для нормального развития сосудистой оболочки в эмбриональном периоде. Концентрация его в глазах с хориоидальной неоваскуляризацией повышена [25]. PEDF (Pigment epithelium derived factor, фактор пигментного эпителия): обладает антиангиогенными свойствами, экспрессируется в ретинальном пигментном эпителии в большом количестве, имеет обратную связь с VEGF, обнаруживается высокая концентрация в начале развития ХНВ [25]. Таким образом, больше всего изучена и доказана связь полиморфных вариантов генов системы комплемента с ВМД, на основании чего ведутся разработки и испытания новых лекарственных препаратов для патогенетически обоснованного ее лечения.

Эффективного лечения неэкссудативной ВМД в настоящий момент не существует, доказана лишь положительная роль определенных составов (формула AREDS) витаминов и микроэлементов в предотвращении ее прогрессирования [4]. Было отмечено также увеличение плотности макулярного пигмента и не происходило ухудшения остроты зрения у пациентов с ранней стадией ВМД в течение года при приеме одного лютеина [26]. Прорывом и единственно эффективным патогенетическим лечением неоваскулярной ВМД на сегодняшний день остается анти-VEGF терапия. Данный вид лечения блокирует одно из конечных звеньев патогенеза ВМД

– ангиогенез, его преимущество еще и в том, что эффекты терапии можно определить по структурно-функциональным изменениям глаза с помощью инструментальных методов. В настоящее время широко используются такие препараты, как бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт. Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным VEGF и нейтрализует его, тем самым ингибируя связывание VEGF с его рецепторами 1 и 2 типа на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации. Ранибизумаб – фрагмент гуманизированного антитела к VEGF-A, который предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов, он меньше по размеру, чем бевацизумаб. Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2, соединенных с Fc фрагментом человеческого IgG, действует как рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A и PlGF (плацентарный фактор роста) с более высокой аффинностью, чем их собственные рецепторы, обладает пролонгированной биологической активностью. Таким образом, эти препараты препятствуют развитию субретинальной неоваскуляризации и ее последствий. Используются они в виде интравитреальных инъекций по стандартной методике. Есть несколько наиболее часто применяемых режимов их введения: фиксированный, «по потребности» (PRN), «лечи и продлевай» (T&E) [27]. Фиксированный режим предусматривает ежемесячные инъекции, считается самым эффективным, используется в клинических испытаниях и практически нереален в обычной клинической практике. Режим PRN: выполняются три последовательные ежемесячные инъекции, затем ежемесячный мониторинг и при анатомическом или функциональном ухудшении осуществляется выполнение очередной инъекции. Обеспечивает индивидуальный подход к лечению, необходимы частые промежуточные осмотры и может наступать необратимое ухудшение зрительных функций. Режим T&E считается самым эффективным: проводятся ежемесячные инъекции до подавления активности заболевания, затем индивидуализированные интервалы в зависимости от течения заболевания, они увеличиваются на 2 недели при отсутствии активности

и возвращаются к 4 неделям при ее наличии, введение препарата осуществляется на каждом плановом визите. Антиангиогенная терапия является эффективной, патогенетически обоснованной, но имеет ряд недостатков: длительность, постоянное медицинское наблюдение, большая стоимость, многократные интравитреальные инъекции с риском определенных осложнений и другие. Это заставляет искать и разрабатывать новые препараты и направления лечения. В октябре 2019 г. в США был одобрен препарат бролуцизумаб, который завершил III фазу клинических испытаний, его преимуществом является длительное действие (12 недель), что дает возможность более редких введений и большую приверженность лечению. Эффективность и безопасность бролуцизумаба сопоставимы с афлиберцептом, и после трех загрузочных ежемесячных инъекций препарат может вводиться через 12 недель [28]. Без лечения и даже на фоне проводимой анти-VEGF терапии неоваскулярная ВМД заканчивается развитием субмакулярного фиброза. В связи с этим проводились доклинические испытания аптамера RBM-007 *in vitro* и на животных моделях лазер-индуцированной ХНВ и субмакулярного фиброза, который обладает ингибирующим действием на FGFs 2, и в комплексной терапии с ранибизумабом показал хорошие результаты (было отмечено уменьшение площади ХНВ и рубцевания), что является перспективным направлением лечения неоваскулярной ВМД [29]. Уже много говорилось о роли системы комплемента и хроническом воспалении в развитии ВМД. Поэтому есть попытки разработки и испытания препаратов, ингибирующих тот или иной компонент системы комплемента, это APL-2, лампализумаб, экулизумаб, CLG-561, Zimura и HMR59 [30, 31]. APL-2 блокирует C 3 компонент комплемента, проходит III фазу клинических испытаний с 2018 г., так как во II фазе показал снижение скорости прогрессирования географической атрофии (ГА) на 29% [31]. Лампализумаб блокирует фактор комплемента D, после II фазы клинических испытаний, где было отмечено уменьшение прогрессирования ГА на 20 % [30, 31], проходит III фазу клинических испытаний, исследования SPECTRI и CHROMA, результаты не совсем однозначные. Экулизумаб блокирует C 5 компонент комплемента, одобрен FDA для системного лечения, оказался неэффективен в отношении ГА при ВМД [32]. Zimura является селективным ингибитором компонента C 5 системы комплемента, проходит II фазу кли-

нических испытаний в комбинации с анти-VEGF препаратом (ранибизумабом), результаты не опубликованы. Также завершил IIb фазу клинических испытаний в отношении прогрессирования ГА, результаты еще не опубликованы. IV302 рекомбинантный биспецифический гибридный белок, сочетающий в себе свойства анти-VEGF препарата и ингибитора 3b и 4b компонентов системы комплемента, проходит I фазу клинических испытаний и является препаратом, на который возлагаются большие надежды [33].

Заключение

Таким образом, несмотря на многочисленные данные и проводимые исследования по ВМД, патогенез ее до конца не изучен. Необходимо продолжать изучение генома человека, комплексных генотипов у пациентов с ВМД, что даст возможность создания нового этиопатогенетического лечения, а также расширит ресурсы ранней диагностики, что может помочь уменьшить прогрессирование заболевания до продвинутых стадий и максимально долго сохранить зрительные функции.

Литература

1. Современный подход к лечению возрастной макулярной дегенерации сухой формы / Т. С. Федотова [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 141–144.
2. Федотова, Т. С. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки / Т. С. Федотова, В. М. Хокканен, С. В. Трофимова // Вестн. ОГУ. – 2014. – № 12. – С. 325–330.
3. Егоров, Е. А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е. А. Егоров, И. А. Романенко // Клини. офтальмология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 42–46.
4. Измайлов, А. С. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации / А. С. Измайлов // Клини. офтальмология. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 56–60.
5. Белехова, С. Г. Роль генетически детерминированных факторов в патогенезе возрастной макулярной дегенерации / С. Г. Белехова, Ю. С. Астахов // Офтальмол. вед. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 30–39.
6. Бикбов, М. М. Возрастная макулярная дегенерация / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, А. Л. Ярмухаметова. – Москва : Апрель, 2013. – 196 с.
7. Эфендиева, М. Х. Сопоставление характеристик патологических изменений при сухой форме возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции глазного дна / М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская // Практ. медицина. – 2017. – № 3. – С. 108–110.
8. Современные аспекты диагностики и лечения полипоидной хориоидальной васкулопатии / А. В. Дога [и др.] // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 88–92.
9. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator / S. Micklich [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2017 Jan. – Vol. 14, N 4. – P. 4.
10. Абдулаева, Э. А. Роль системы комплемента и других воспалительных факторов в развитии возрастной макулярной дегенерации / Н. А. Абдулаева // Казан. мед. журн. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 657–664.
11. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degeneration / E. Kortvely [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009 Jan. – Vol. 51, N 1. – P. 79–88.
12. Rare genetic variants in jewish patients suffering from age-related macular degeneration / N. Shoshany [et al.] // Genes. (Basel.). – 2019 Oct. – Vol. 10, N 10. – P. 825–838.
13. Specific correlation between the major chromosome 10q26 haplotype conferring risk for age-related macular degeneration and the expression of HTRA1 / S. M. Liao [et al.] // Mol. Vis. – 2017 Jun. – Vol. 23. – P. 318–333.
14. Complement system and age-related macular degeneration: implications of gene-environment interaction for preventive and personalized medicine / A. G. Maugeri [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018 Aug. – Vol. 2018. – P. 7532507.
15. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration / N. G. Lambert [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2016 Sep. – Vol. 54. – P. 64–102.
16. Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa / A. J. Lotery [et al.] // Hum. Mutat. – 2006 Jun. – Vol. 27, N 6. – P. 568–574.
17. Direct interaction of the extracellular matrix protein DANCE with apolipoprotein (a) mediated by the kringle IV-type 2 domain / A. Kapetanopoulos [et al.] // Mol. Genet. Genomics. – 2002 Jun. – Vol. 267, N 4. – P. 440–446.
18. Association of Toll-like receptor 3 polymorphism rs3775291 with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / L. Ma [et al.] // Sci. Rep. – 2016 Jan. – Vol. 6. – P. 19718.
19. Toll-like receptor polymorphism and age-related macular degeneration: replication in three case-control samples / Y. Cho [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009 Dec. – Vol. 50, N 12. – P. 5614–5618.
20. Association of apolipoprotein E polymorphisms with age-related macular degeneration subtypes: an updated systematic review and meta-analysis / M. Xiying [et al.] // Arch. Med. Res. – 2017 May. – Vol. 48, N 4. – P. 370–377.
21. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs 429358) in age-related macular degeneration / R. Liutkeviciene [et al.] // Ophthalmic. Genet. – 2018 Aug. – Vol. 39, N 4. – P. 457–462.
22. Pathway analysis integrating genome-wide and functional data identifies PLCG2 as a candidate gene for age-related macular degeneration / A. R. Waksmunski [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2019 Sep. – Vol. 60, N 12. – P. 4041–4051.
23. Полиморфизм гена VEGF-A и риск развития влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Д. А. Сычев [и др.] // Молекуляр. медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 41–44.
24. Сетевой подход к анализу локусов количественных признаков генов фактора некроза опухолей (TNF α -863, TNF α -308, TNF α -238), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-2578, VEGF+936) и матриксных металлопротеиназ (MMP2-1306, MMP3-1171, MMP9-1569) при возраст-

- ной макулярной дегенерации / А. В. Шевченко [и др.] // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 537–546.
25. Qazi, Y. Mediators of ocular angiogenesis / Y. Qazi, S. Maddula, B. K. Ambati // J. Genet. – 2009 Dec. – Vol. 88, N 4. – P. 495–515.
 26. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity the CLEAR study / I. J. Murray [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013 Mar. – Vol. 54, N 3. – P. 1781–1788.
 27. Бобыкин, Е. В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы / Е. В. Бобыкин // Практ. медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 104–111.
 28. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial / P. U. Dugel [et al.] // Ophthalmology. – 2017 Sep. – Vol. 124, N 9. – P. 1296–1304.
 29. Anti-angiogenic and anti-scarring dual action of an anti-fibroblast growth factor 2 aptamer in animal models of retinal disease / Y. Matsuda [et al.] // Mol. Ther. Nucleic Acids. – 2019 Sep. – Vol. 17. – P. 819–828.
 30. Lores-Motta, L. Exploring the use of molecular biomarkers for precision medicine in age-related macular degeneration / L. Lores-Motta, E. K. de Jong, A. I. den Hollander // Mol. Diagn. Ther. – 2018 Jun. – Vol. 22, N 3. – P. 315–343.
 31. Wu, J. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges / J. Wu, X. Sun // Drug Des. Devel. Ther. – 2019 Jul. – Vol. 13. – P. 2413–2425.
 32. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study / Z. Yehoshua [et al.] // Ophthalmology. – 2014 Mar. – Vol. 121, N 3. – P. 693–701.
 33. IBI 302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys / X. Ren [et al.] // Exp. Eye Res. – 2016 Apr. – Vol. 145. – P. 352–358.

Поступила 02.07.2021 г.

Принята в печать 11.10.2021 г.

References

1. Fedotova TS, Khokkanen VM, Trofimova SV, Dautova ZA. Modern approach to the treatment of dry age-related macular degeneration. Med Vestn Bashkortostana. 2014;9(2):141-4. (In Russ.)
2. Fedotova TS, Khokkanen VM, Trofimova SV. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. Vestn OGU. 2014;(12):325-30. (In Russ.)
3. Egorov EA, Romanenko IA. Age-related macular degeneration. Questions of pathogenesis, diagnosis and treatment. Klin Oftal'mologiya. 2009;10(1):42-6. (In Russ.)
4. Izmailov AS. Treatment of the "dry" form of age-related macular degeneration. Klin Oftal'mologiya. 2017;17(1):56-60. (In Russ.)
5. Belekova SG, Astakhov IuS. The role of genetically determined factors in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Oftal'mol Ved. 2015;8(4):30-9. (In Russ.)
6. Bikbov MM, Faizrahmanov RR, Iarmukhametova AL. Age-related macular degeneration. Moscow, RF: Aprel'; 2013. 196 p. (In Russ.)
7. Efendieva MKh, Budzinskaia MV. Comparison of the characteristics of pathological changes in dry form of age-related macular degeneration according to optical coherence tomography and fundus autofluorescence. Prakt Meditsina. 2017;(3):108-10. (In Russ.)
8. Doga AV, Pedanova EK, Volodin PL, Maiorova AM. Modern aspects of diagnosis and treatment of polypoid choroidal vasculopathy. Oftal'mokhirurgiya. 2017;(1):88-92. (In Russ.)
9. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, Karlstetter M, Dannhausen K, Dasari P, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs 10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. J Neuroinflammation. J Neuroinflammation. 2017 Jan;14(1):4. doi: 10.1186/s12974-016-0776-3
10. Abdulaeva EA. The role of the complement system and other inflammatory factors in the development of age-related macular degeneration. Kazan Med Zhurn. 2018;99(4):657-64. (In Russ.)
11. Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, Gloeckner CJ, Kremmer E, Alge-Priglinger CS, et al. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jan;51(1):79-88. doi: 10.1167/iovs.09-3850
12. Shoshany N, Weiner C, Safir M, Einan-Lifshitz A, Pokroy R, Kol A, et al. Rare genetic variants in jewish patients suffering from age-related macular degeneration. Genes (Basel). 2019 Oct;10(10):825. doi: 10.3390/genes10100825
13. Liao SM, Zheng W, Zhu J, Lewis CA, Delgado O, Crowley MA, et al. Specific correlation between the major chromosome 10q26 haplotype conferring risk for age-related macular degeneration and the expression of HTRA1. Mol Vis. 2017 Jun;23:318-333.
14. Maugeri A, Barchitta M, Mazzone MG, Giuliano F, Agodi A. Complement system and age-related macular degeneration: implications of gene-environment interaction for preventive and personalized medicine. Biomed Res Int. 2018 Aug;2018:7532507. doi: 10.1155/2018/7532507
15. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2016 Sep;54:64-102. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003
16. Lotery AJ, Baas D, Ridley C, Jones RPO, Klaver CCW, Stone E, et al. Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa. Hum Mutat. 2006 Jun;27(6):568-74. doi: 10.1002/humu.20344
17. Kapetanopoulos A, Fresser F, Millonig G, Shaul Y, Baier G, Utermann G. Direct interaction of the extracellular matrix protein DANCE with apolipoprotein (a) mediated by the kringle IV-type 2 domain. Mol Genet Genomics. 2002 Jun;267(4):440-6. doi: 10.1007/s00438-002-0673-6
18. Ma L, Tang FY, Chu WK, Young AL, Brelen ME, Pang CP, et al. Association of Toll-like receptor 3 polymorphism rs3775291 with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Jan;6:19718. doi: 10.1038/srep19718
19. Cho Y, Wang JJ, Chew EY, Ferris FL, Mitchell P, Chan C-C, et al. Toll-like receptor polymorphism and age-related macular degeneration: replication in three case-control samples. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Dec;50(12):5614-8. doi: 10.1167/

- iovs.09-3688
20. Xiying M, Wenbo W, Wangyi F, Qinghuai L. Association of apolipoprotein E polymorphisms with age-related macular degeneration subtypes: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2017 May;48(4):370-377. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.08.002
 21. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Smalinskiene A, Tamosiunas A, Petkeviciene J, Zaliuniene D, et al. The role of apolipoprotein E (rs7412 and rs 429358) in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet.* 2018 Aug;39(4):457-462. doi: 10.1080/13816810.2018.1479429
 22. Waksmunski AR, Grunin M, Kinzy TG, Igo RP, Haines JL, Bailey JNC. Pathway analysis integrating genome-wide and functional data identifies PLCG2 as a candidate gene for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Sep 3;60(12):4041-4051. doi: 10.1167/iovs.19-27827
 23. Sychev DA, Moshetova LK, Osmanova ER, Turkina KI, Grishina EA, Ryzhikova KA. VEGF-A gene polymorphism and the risk of developing the wet form of age-related macular degeneration. *Molekuliar Meditsina.* 2018;16(5):41-4. (In Russ.)
 24. Shevchenko AV, Prokofev VF, Konenkov VI, Chernykh VV, Eremina AV, Dudnikova LV, i dr. A network approach to the analysis of loci of quantitative traits of tumor necrosis factor genes (TNF α -863, TNF α -308, TNF α -238), vascular endothelial growth factor (VEGF-2578, VEGF + 936) and matrix metalloproteinases (MMP2-1306, MMP3 -1171, MMP9-1569) for age-related macular degeneration. *Med Immunologiya.* 2017;19(5):537-46. (In Russ.)
 25. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet.* 2009 Dec;88(4):495-515. doi: 10.1007/s12041-009-0068-0
 26. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RLP, Carden D, Parry NRA, Berendschot TTJM. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar;54(3):1781-8. doi: 10.1167/iovs.12-10715
 27. Bobykin EV. Modes of application of antiangiogenic therapy for the treatment of macular diseases in ophthalmology. Literature review. *Prakt Meditsina.* 2018;16(5):104-11. (In Russ.)
 28. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolicizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology.* 2017 Sep;124(9):1296-1304. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
 29. Matsuda Y, Nonaka Y, Futakawa S, Imai H, Akita K, Nishihata T, et al. Anti-angiogenic and anti-scarring dual action of an anti-fibroblast growth factor 2 aptamer in animal models of retinal disease. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019 Sep;17:819-828. doi: 10.1016/j.omtn.2019.07.018
 30. Lores-Motta L, de Jong EK, den Hollander AI. Exploring the use of molecular biomarkers for precision medicine in age-related macular degeneration. *Mol Diagn Ther.* 2018 Jun;22(3):315-343. doi: 10.1007/s40291-018-0332-1
 31. Wu J, Sun X. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul;13:2413-2425. doi: 10.2147/DDDT.S206355
 32. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology.* 2014 Mar;121(3):693-701. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.044
 33. Ren X, Li J, Xu X, Wang C, Cheng Y. IBI 302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys. *Exp Eye Res.* 2016 Apr;145:352-358. doi: 10.1016/j.exer.2016.02.004

Submitted 02.07.2021

Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах:

Медведева Л.М. – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Medvedeva L.M. – lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра офтальмологии. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Медведева Людмила Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Ophthalmology. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Lyudmila M. Medvedeva.