Немедикаментозные методы лечения поздней стадии возрастной макулярной дегенерации

А.К. Дракон¹, А.Г. Кургузова¹, В.М. Шелудченко¹, Н.Б. Корчажкина²

¹ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

²ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты в развитых странах у населения в возрасте более 55 лет, при этом количество больных будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни. По оценкам исследователей, половина всех случаев слепоты и тяжелых нарушений зрения у пациентов в странах Европы связана с поздней стадией ВМД. В настоящее время проводится много исследований с целью найти передовые, эффективные методы ее лечения. Новой альтернативой регулярным интравитреальным инъекциям антиангиогенных препаратов при лечении поздней экссудативной формы ВМД является генная терапия. В основе данного метода лежит процесс адресной доставки определенного гена к клеткам-мишеням с целью образования естественных ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов. При лечении поздних атрофических форм оправдано использование генной терапии, воздействующей на путь комплемента, с целью дезактивации его конечного продукта — мембраноатакующего комплекса. Также проводятся исследования применения стволовых клеток при тяжелой атрофической форме ВМД. Установлено, что клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ), полученные из эмбриональных стволовых клеток человека или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, экспрессируют типичные маркеры РПЭ и имеют способность фагоцитировать фоторецепторные сегменты. Среди уже внедренных в клиническую практику методов реабилитации пациентов с поздней формой ВМД следует выделить электростимуляцию и магнитотерапию. Под действием магнитных и электрических полей улучшается проведение импульсов по нервному волокну, происходит активация репаративных процессов внутриклеточной и тканевой регенерации сетчатки. Результаты последних исследований являются весьма многообещающими и требуют дальнейшего подробного изучения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, рубцы сетчатки, генная терапия, стволовые клетки, физиотерапия, восстановительная медицина.

Для цитирования: Дракон А.К., Кургузова А.Г., Шелудченко В.М., Корчажкина Н.Б. Немедикаментозные методы лечения поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):215–219. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-215-219.

Non-medical treatment for late age-related macular degeneration

A.K. Drakon¹, A.G. Kurguzova¹, V.M. Sheludchenko¹, N.B. Korchazhkina²

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

²Academician B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in people over 55 in developed countries. Moreover, the number of these patients will increase growth as life expectancy increases. It is estimated that late AMD accounts for half of blindness and low vision cases in European countries. A myriad of studies is currently underway to discover cutting-edge, effective therapeutic modalities. Gene therapy is a novel alternative to regular intravitreal injections of anti-VEGF agents for late wet AMD. This technique's heart is a specific gene delivery to target cells to generate natural VEGF inhibitors. Gene therapy affecting the complement system to deactivate its end product, the membrane attack complex, is reasonable in late atrophic AMD. Studies on stem cell therapy for late atrophic AMD undergo as well. It was demonstrated that retinal pigment epithelium (RPE) cells derived from human embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells express typical RPE markers that can phagocytize photoreceptor segments. Electrical stimulation and magnet therapy are already introduced into clinical practice to rehabilitate patients with late AMD. Magnetic and electrical fields improve impulse transmitting, activate intracellular and tissue regeneration of the retina. Recent findings are promising but require further in-depth studies.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal scar, gene therapy, stem cells, physiotherapy, rehabilitative medicine.

For citation: Drakon A.K., Kurguzova A.G., Sheludchenko V.M., Korchazhkina N.B. Non-medical treatment for late age-related macular degeneration. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):215–219 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-215-219.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты в развитых странах у населения в возрасте более 55 лет, при этом количество больных, страдающих этим заболеванием, исчисляется миллионами и, вероятно, будет увеличиваться по мере роста продолжи-

тельности жизни [1–3]. Необратимая потеря центрального зрения в значительной степени ограничивает трудоспособность пациентов, снижает их физическую и социальную активность, оказывает негативное влияние на эмоциональную сферу. Это приводит к использованию значительных ресурсов здравоохранения и к обширным социальным рас-

ходам [4]. Поэтому раннее выявление и лечение данного заболевания имеют решающее значение для повышения вероятности сохранения центрального зрения. Однако, несмотря на рост числа вариантов лечения ВМД, в настоящее время единой базисной терапии не существует. Для возможности своевременного вмешательства чрезвычайно важно уделять внимание контролируемым факторам риска и рутинному офтальмологическому обследованию.

Поздняя стадия ВМД, которая часто имеет выраженную симптоматику и угрожает быстрым необратимым ухудшением зрения, стала более распространенной [2]. По оценкам исследователей, половина всех случаев слепоты и тяжелых нарушений зрения у пациентов в странах Европы связана с поздней стадией ВМД [5]. Причем неоваскулярная форма ВМД встречается в 1,4 раза чаще, чем «географическая атрофия» [5].

Патогенез поздней стадии ВМД

Истинные механизмы патогенеза ВМД до сих пор не определены. ВМД является сложной патологией вследствие ее многофакторности, недостаточной ясности механизма старения, поэтому ключевым моментом терапии является правильная и своевременная диагностика.

Многие авторы неоднократно указывали на основные факторы риска возникновения ВМД, среди них можно выделить возраст, генетические факторы и активное курение [6–8].

Одним из наиболее важных механизмов возникновения ВМД, связанных с процессом старения, является очаговое отложение бесклеточного детрита между ретинальным пигментным эпителием и мембраной Бруха. Эти отложения, известные как друзы, представляют собой аморфные образования, расположенные в макуле и накапливающиеся внеклеточно. Также известно, что для нормального функционирования сетчатки крайне важны процессы фагоцитоза отделенных наружных сегментов фоторецепторов клетками ретинального пигментного эпителия (РПЭ). С возрастом функция РПЭ угасает и становится менее эффективной, в основном из-за прогрессирующего накопления липофусцина, или «возрастного пигмента». Основным источником его накопления являются переработанные в ходе фагоцитоза наружные сегменты фоторецепторов [9, 10]. Изменения толщины и состава мембраны Бруха, также связанные с возрастом, влияют на снижение транспорта жидкости и питательных веществ, которые крайне необходимы для нормального функционирования фоторецепторов. Увеличение жесткости склеры, наличие дислипидемии, особенно развитие атеросклероза, могут повлиять на концентрацию липопротеидов, которые накапливаются в форме друз в субретинальном пространстве, способствуя атрофии фоторецепторов. С другой стороны, у возрастных пациентов выявляют снижение толщины сосудов хориоидеи, которое коррелирует со снижением толщины мембраны Бруха, и, как следствие, появление гипоксии, отвечающей за секрецию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Гипоксия индуцирует экспрессию VEGF-A и других проангиогенных факторов, способствующих образованию новых неполноценных сосудов [11]. В целом неоваскулогенез можно рассматривать как вторичную реакцию, вызванную либо стрессорным повреждением РПЭ, либо иммунным ответом, который может приводить к усилению регуляции ангиогенных факторов.

Все эти изменения отражаются в увеличивающейся распространенности ВМД по мере старения пациентов. Распространенность поздней формы ВМД может достигать 10% у лиц старше 80 лет и до 20% в возрасте 90 лет.

В дополнение к возрастным изменениям было показано, что генетические факторы также значительно способствуют риску развития ВМД [12, 13]. Исследователями идентифицировано около 20 генов, участвующих в патогенезе заболевания, наиболее важными из которых являются CFH, C3, C2, ARMS2, FB, CFHR4, CFHR5 и F13B. Полиморфизм CFH Y402H выявлен в 60% случаев установленного диагноза ВМД на уровне популяции [14]. Показатели распространенности этого полиморфизма варьируются в зависимости от расы, с более высоким процентом у европейцев (39%) и более низким в азиатских популяциях (7%) [14].

Эпидемиологические исследования показали, что курение сигарет увеличивает риск ВМД в 2–4 раза [15, 16]. Предполагается, что курение влияет на патогенез ВМД посредством различных механизмов, способствующих окислительному повреждению, вызывая неоваскулогенез, нарушая хориоидальное кровообращение и активируя иммунную систему, включающую систему комплемента [17–19]. Более того, для людей, гомозиготных по аллелю Y402H в CFH, курение имеет мультипликативный эффект в отношении риска развития ВМД [20]. Было показано, что генетическая информация о риске ВМД может влиять на мотивацию пациента бросить курить [21].

К другим факторам риска ВМД относят артериальную гипертензию, атеросклероз, семейный анамнез, высокий индекс массы тела, диету с высоким содержанием жиров, низкое потребление антиоксидантов и цинка, сердечно-сосудистые заболевания, повышенный уровень фибриногена в плазме и сахарный диабет [22, 23].

Клинические особенности

На момент установления диагноза в среднем 64,5% пациентов имеют одинаковую стадию заболевания на обоих глазах [24]. Три крупномасштабных популяционных исследования показали: если при первоначальном диагнозе поражен только один глаз, то второй глаз поражается в течение 5 лет в 19–28% случаев [25]. Скорость прогрессирования от промежуточной до поздней стадии ВМД при естественном течении болезни обычно составляет 28% за 5 лет [26].

Основные симптомы поздней формы ВМД проявляются в искажении и потере центрального зрения. Пациенты часто жалуются на появление неподвижных «серых пятен», изогнутых линий предметов и объектов, а также испытывают большие трудности с чтением и распознаванием лиц.

Атрофическая (неэкссудативная) форма характеризуется медленно прогрессирующей потерей РПЭ, слоя фоторецепторов и хориоидальных капилляров в макулярной области. Обычно она развивается медленно, в течение нескольких лет и в итоге может привести к полной потере центрального зрения.

Неоваскулярная (экссудативная) форма обычно связана с гораздо более быстро прогрессирующей потерей зрения, чем атрофическая форма. Пациенты, не получающие лечение, теряют в среднем 15 букв остроты зрения за 2 года [27, 28]. Нарушение зрения при экссудативной форме объясняется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в макулярной области. Целостность

новообразованных сосудов может резко нарушаться, вызывая кровоизлияния с последующим рубцеванием. Патологическая неоваскуляризация, вероятно, отражает попытку поврежденных областей сетчатки восстановить свою функцию, при этом осложняется экссудацией и повреждением РПЭ, что приводит к быстрому ухудшению зрения. Таким образом, неэкссудативная и неоваскулярная формы ВМД протекают по-разному, несмотря на их общее начало.

Диагностика

Надлежащая диагностическая оценка ВМД всегда должна включать всестороннее офтальмологическое обследование с измерением максимальной корригируемой остроты зрения, оценку глазного дна с расширенными зрачками, визуализацию макулярного слоя с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и, иногда, флуоресцентную ангиографию (ФАГ) (по крайней мере в том случае, когда есть данные о возможной необходимости лечения экссудативной ВМД).

В настоящее время ОКТ играет ключевую роль в диагностической оценке ВМД. ОКТ проводится неинвазивно и может быть рекомендована почти для всех пациентов.

С помощью ОКТ при экссудативной форме поздней ВМД можно визуализировать очаги ХНВ, изменение толщины слоев сетчатки, отек сетчатки, отслойку нейрорепарации и РПЭ. При поздней атрофической форме на ОКТ определяются участки атрофии РПЭ и фоторецепторного слоя сетчатки. Также необходимо подчеркнуть, что ни ОКТ, ни техника ОКТ-ангиографии не могут полностью заменить классическую ФАГ для дифференциальной диагностики неэкссудативной и неоваскулярной формы ВМД. ФАГ — единственный метод, который может напрямую выявить активную экссудацию из патологических кровеносных сосудов в паренхиме сетчатки, зоны ишемии и динамику процесса.

Оценка аутофлуоресценции глазного дна (Fundus AutoFluorescence, FAF) в настоящее время считается «золотым стандартом» мониторингирования развития атрофических областей при поздней атрофической форме ВМД. Некоторые авторы предполагают, что FAF может также прогнозировать скорость прогрессирования географической атрофии [29]. Schmitz-Valckenberg et al. [30] оценили средний общий коэффициент увеличения площади ГА до 1,72 мм² в год на основании данных FAF. Потеря способности РПЭ к аутофлуоресценции указывает на нарушение функционального взаимодействия между РПЭ и фоторецепторным слоем из-за их повреждения или гибели.

Немедикаментозные методы лечения

Варианты лечения поздней стадии ВМД зависят от типа, локализации и степени поражения сетчатки. Еще 20 лет назад экссудативный тип поражения являлся бы, по сути, смертным приговором для центрального зрения пациента. После появления в 2005 г. анти-VEGF препаратов у подавляющего числа пациентов удается стабилизировать и улучшить остроту зрения при условии их регулярного интравитреального введения. По данным клинических исследований, регулярные интравитреальные инъекции (ИВИ) анти-VEGF препаратов позволяют сохранить остроту зрения примерно у 90% пациентов. Однако в реальной практике эта цифра приближается лишь к 50%. Большинство паци-

ентов из-за различных причин получают в 2–3 раза меньше инъекций, чем необходимо.

В настоящее время наиболее перспективные клинические исследования направлены на поиск лучших альтернатив частым ИВИ при поздней экссудативной форме ВМД.

Генная терапия

Генная терапия — многообещающая инновационная методика, при которой используется процесс адресной доставки определенного гена к клеткам-мишеням. Одним из популярных методов является использование вирусных векторов, в частности аденоассоциированного вируса [31]. Этот вирус привлекателен из-за отсутствия патогенности, наличия множества доступных серотипов и сильной устойчивости, несмотря на низкую частоту интеграции.

Ген FLT1 кодирует тирозинкиназные рецепторы, члены семейства рецепторов VEGF. Белки данных рецепторов связываются с VEGF-A, VEGF-B и фактором роста плаценты (PLGF), действуя как естественные ингибиторы VEGF [32]. В исследовании безопасности AAV2-sFLT01 (Sanofi/Genzyme) использовали вектор AAV2 для доставки гена, кодирующего VEGF-нейтрализующие тирозинкиназные рецепторы (sFLT-1). AAV2-sFLT01 вводится интравитреально. После проведения I фазы исследования с увеличением дозы ученые не выявили грубых системных побочных эффектов, 4 из 6 пациентов не нуждались в дальнейшей анти-VEGF терапии.

Еще одним вариантом генной терапии, который недавно испытывали в I и II фазах клинического исследования, является RGX-314 (RegenxBio) [33]. RGX-314 состоит из аденовирусного вектора 8 серотипа, доставляющего ген, который кодирует фрагмент моноклонального антитела, связывающий VEGF-A. Для терапии требуется проведение витрэктомии pars plana для адресной доставки вектора посредством субретинальной инъекции с целью трансдукции РПЭ. В клиническом испытании каждому пациенту провели одну процедуру и наблюдали за его состоянием в течение 12 мес. Терапия также подтвердила свою безопасность, в течение 1 года после процедуры пациенты не получали анти-VEGF терапию.

При лечении поздних атрофических форм оправдано использование механизмов, воздействующих на путь комплемента, с целью дезактивации его конечного продукта — мембраноатакующего комплекса (МАС). С учетом отсутствия каких-либо эффективных методов лечения поздней атрофической ВМД перспективным является применение генной терапии в виде комплекса HMR59, вводимого однократно интравитреально [31]. В составе HMR59 используют вектор AAV2, который предназначен для выработки изоформы белка CD59, связывающего неполный МАС. Данный белок предотвращает взаимодействие белков C9, необходимых для завершения активации МАС. Исследования HMR59 завершают I фазу и показали его безопасность [31].

Применение стволовых клеток

Еще одной областью поиска эффективных методов лечения атрофической ВМД является применение стволовых клеток. Установлено, что терминально дифференцированные клетки могут быть успешно перепрограммированы [34]. При развитии атрофической формы ВМД основную роль в повреждении сетчатки играют накопление активных форм кислорода, перекисное окисление,

хроническое воспаление, которое постепенно приводит к апоптозу клеток РПЭ и впоследствии к гибели фоторецепторов [35]. Клетки РПЭ можно разделить на клетки РПЭ, полученные из стволовых клеток, фетальные или взрослые клетки РПЭ, клетки пигментного эпителия радужки и аутологичные клетки РПЭ [36]. Аутологичная трансплантация РПЭ обычно выполняется путем сбора здоровых РПЭ в периферической сетчатке и трансплантации их в субретинальное пространство макулярной зоны [36]. Полностью функциональные клетки РПЭ могут быть получены из стволовых или соматических клеток путем спонтанной дифференцировки [37]. Более того, клетки можно дифференцировать из эмбриональных стволовых клеток человека (чЭСК) или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) [38]. Оба вида клеток РПЭ, полученных из чЭСК и ИПСК, экспрессируют типичные маркеры РПЭ и имеют способность фагоцитировать фоторецепторные сегменты [39].

Однако использование стволовых клеток может представлять некоторые проблемы. Исследователи сообщали об аномальной экспрессии генов в чЭСК, в которых опосредованный Т-клетками иммунный ответ может быть выявлен даже у сингенных хозяев [40]. Кроме того, еще одной проблемой применения стволовых клеток является иммунное старение — процесс, приводящий к постепенному снижению контроля над работой иммунной системы, включая потерю рецепторов CD28 и увеличение продукции интерлейкина-17. Все эти изменения могут создать благоприятную среду для гибели клеток.

Воздействие электрического и магнитного полей

В то же время, пока сложнейшие инновации в виде генной терапии и введения стволовых клеток еще не внедрены, в клинической практике можно использовать и известные методы немедикаментозного воздействия на высокодифференцированную нервную ткань. К ним можно отнести влияние физических полей: магнитного и электрического.

При электростимуляции сетчатки лечебное воздействие обусловлено функциональной индукцией избыточного анаболизма в результате активации репаративных процессов внутриклеточной и тканевой регенерации [41].

В настоящее время в офтальмологии используют четыре типа электростимуляции (ЭС): субретинальную ЭС (SES), ЭС культы зрительного нерва, транскорнеальную ЭС (TcES) и ЭС всего глаза (WES) [42]. При поздних (рубцовых) формах экссудативной и атрофической ВМД актуально применение субретинальной ЭС. При субретинальной ЭС матрица микрофотодиодов имплантируется в субретинальное пространство. Этот тип ЭС широко используется с применением имплантатов сетчатки, которые помогают пациенту визуализировать изображения с низким разрешением за счет стимуляции выживших клеток сетчатки [43].

Для неинвазивной ЭС используют приборы «ЭСУ-2», «Фосфен». Активный электрод накладывают на верхнее веко пациента, индифферентный электрод располагают на предплечье. ЭС проводят по 4–8 импульсов с частотой следования 0,5–2,0 Гц, курс — 5–8 процедур ежедневно [41].

Под действием магнитных полей небольшой индукции стимулируются процессы тканевого дыхания, нормализуется внутриклеточная ионная концентрация, ускоряется работа синапса, в результате улучшается проведение по нервному волокну. Наиболее часто при поздних формах

ВМД применяют транскраниальную магнитостимуляцию и светомангнитостимуляцию. При транскраниальной магнитостимуляции воздействие проводится в теменно-височных областях с частотой модуляций магнитного поля от 1 до 10 Гц, курсом по 10–15 процедур. При светомангнитостимуляции воздействие осуществляется реверсивным магнитным полем, соединенным с источником световых импульсов, курсом по 10–15 сеансов [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на отсутствие единых протоколов по лечению поздней стадии ВМД, в настоящее время продолжают активные исследования в новых областях генной и клеточной терапии, физиотерапевтическом лечении, которые в конечном итоге должны помочь пациентам с тяжелыми нарушениями зрения. Долгосрочную эффективность генной терапии еще предстоит оценить. Среди проблем, с которыми могут столкнуться пациенты при выборе лечения, стоит отметить вероятность высокой стоимости такого вида терапии. Терапия на основе стволовых клеток является объектом обширных исследований, которые демонстрируют, что клиническая замена поврежденных клеток РПЭ может успешно использоваться в будущем. Интересна методика электрофореза с лекарственными веществами вазоактивной, метаболической и антиоксидантной направленности. В процессе магнитотерапии может использоваться сочетание антиоксидантов и кортикостероидов. Таким образом, текущие результаты немедикаментозных методов лечения поздней стадии ВМД являются весьма многообещающими и требуют дальнейшего подробного изучения.

Литература/References

1. Pennington K.L., DeAngelis M.M. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond.)*. 2016;3:34. DOI: 10.1186/s40662-016-0063-5.
2. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
3. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(2):4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;4(2):4–9 (in Russ.).]
4. Cruess A.F., Zlateva G., Xu X., Soubrane G. et al. Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(1):57–73. DOI: 10.2165/00019053-200826010-00006.
5. Li J.Q., Welchowski T., Schmid M., Mauschitz M.M. et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077–1084. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314222.
6. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):477–485. DOI: 10.1001/archophth.122.4.477.
7. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M. et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728–1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
8. Klein R., Klein B.E., Lee K.E. et al. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):539–549. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.06.015.
9. Фаизрахманов Р.Р., Будзинская М.В. Макулярные пигменты при дегенеративных процессах сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):135–140. [Faizrahmanov R.R., Budzinskaya M.V. Macular pigments in retinal degenerative processes. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):135–140 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2018134051135.
10. Мирзабекова К.А. Возрастная макулярная дегенерация: профилактика и лечение. *Обзор. Офтальмология*. 2014;11(2):4–9. [Mirzabekova K.A. Age-related macular degeneration: prevention and treatment. A review. *Ophthalmology in Russia*. 2014;11(2):4–9 (in Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2014-2-4-9.
11. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
12. Wang Q., Zhao H.S., Li L. Association between complement factor I gene polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis of literature. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(2):298–305. DOI: 10.18240/ijo.2016.02.23.

13. Wu M., Guo Y., Ma Y., Zheng Z., Wang Q., Zhou X. Association of two polymorphisms, rs1061170 and rs1410996, in complement factor H with age-related macular degeneration in an Asian population: a meta-analysis. *Ophthalmic Res.* 2016;55(3):135–144. DOI: 10.1159/000442257.
14. Thakkinian A., Han P., McEvoy M. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15(18):2784–2790. DOI: 10.1093/hmg/ddl220.
15. Velilla S., García-Medina J.J., García-Layana A. et al. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol.* 2013;2013:895147. DOI: 10.1155/2013/895147.
16. Myers C.E., Klein B.E., Gangnon R., Sivakumaran T.A. et al. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2014;121:1949–1955. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.040.
17. Ni Dhubhghaill S.S., Cahill M.T., Campbell M., Cassidy L. et al. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2010;664:437–446. DOI: 10.1007/978-1-4419-1399-9_50.
18. Cano M., Thimmalapappa R., Fujihara M. et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and age-related macular degeneration. *Vision Res.* 2010;50(7):652–664. DOI: 10.1016/j.visres.2009.08.018.
19. Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):115–134. DOI: 10.1016/s0039-6257(00)00140-5.
20. Schaumberg D.A., Hankinson S.E., Guo Q., Rimm E. et al. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(1):55–62. DOI: 10.1001/archophth.125.1.55.
21. Rennie C.A., Stinge A., King E.A., Sothirachagan S. et al. Can genetic risk information for age-related macular degeneration influence motivation to stop smoking? A pilot study. *Eye (Lond.).* 2012;6(1):109–118. DOI: 10.1038/eye.2011.256.
22. Guymer R.H., Chong E.W. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust.* 2006;184(9):455–458. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00318.x.
23. Hyman L., Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13(3):171–175. DOI: 10.1097/00055735-200206000-00007.
24. Wilde C., Poostchi A., Mehta R.L., MacNab H.K. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly UK Caucasian population-The Bridlington Eye Assessment Project: a cross-sectional study. *Eye (Lond.).* 2017;31(7):1042–1050. DOI: 10.1038/eye.2017.30.
25. Joachim N., Colijn J.M., Kifley A., Lee K.E. et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1185–1192. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309729.
26. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
27. Keenan T.D., Agrón E., Domalpally A., Clemons T.E. et al. AREDS2 Research Group. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology.* 2018 Dec;125(12):1913–1928. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.05.028.
28. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S. et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.
29. Brader H.S., Ying G.S., Martin E.R., Maguire M.G.; Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial-CAPT Research Group. New grading criteria allow for earlier detection of geographic atrophy in clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9218–9225. DOI: 10.1167/iovs.11-7493.
30. Schmitz-Valckenberg S., Sahel J.A., Danis R., Fleckenstein M. et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology.* 2016;123(2):361–368. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.036. Epub 2015.
31. Bordet T., Behar-Cohen F. Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives. *Drug Discov Today.* 2019;24(8):1685–1693. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.038.
32. Heier J.S., Kherani S., Desai S. et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: A phase 1, open-label trial. *Lancet.* 2017;390:50–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30979-0.
33. Liu Y., Fortmann S.D., Shen J. et al. AAV8-antiVEGFfab ocular gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Mol Ther.* 2018;26:542–549. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.12.002.
34. Mu Y., Zhao M., Su G. Stem cell-based therapies for age-related macular degeneration: current status and prospects. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(11):3843–3852.
35. Schwartz S.D., Tan G., Hosseini H., Nagiel A. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(5):ORSF1–9. DOI: 10.1167/iovs.15-18681.
36. Falkner-Radler C.L., Krebs I., Glittenberg C. et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study. *British Journal of Ophthalmology.* 2011;95(3):370–375. DOI: 10.1136/bjo.2009.176305.
37. Dang Y., Zhang C., Zhu Y. Stem cell therapies for age-related macular degeneration: the past, present, and future. *Clinical Interventions in Aging.* 2015;10:255–264. DOI: 10.2147/CIA.S73705.
38. Cho M.S., Kim S.J., Ku S.Y. et al. Generation of retinal pigment epithelial cells from human embryonic stem cell-derived spherical neural masses. *Stem Cell Research.* 2012;9(2):101–109. DOI: 10.1016/j.scr.2012.05.002.
39. Kokkinaki M., Sahibzada N., Golestaneh N. Human induced pluripotent stem-derived retinal pigment epithelium (RPE) cells exhibit ion transport, membrane potential, polarized vascular endothelial growth factor secretion, and gene expression pattern similar to native RPE. *Stem Cells.* 2011;29(5):825–835. DOI: 10.1002/stem.635.
40. Zhao T., Zhang Z. N., Rong Z., Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011;474(7350):212–215. DOI: 10.1038/nature10135.
41. Иойлева Е.Э., Филатова Е.В., Голубева О.В., Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С. Физиотерапевтическая реабилитация пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: Учебное пособие для клинических ординаторов, врачей-офтальмологов и врачей-физиотерапевтов. М.: МГМСУ им. А.И. Евдокимова; 2017:19–28.
42. [Ioileva E.E., Filatova E.V., Golubeva O.V., Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S. Fizioterapevticheskaya reabilitatsiya patsientov s vozrastnoi makulyarnoi degeneratsiei: Uchebnoe posobie dlya klinicheskikh ordinatov, vrachei oftal'mologov i vrachei-fizioterapevtov. M.: MGMSU im. A.I. Evdokimova; 2017:18–24 (in Russ.)].
43. Manthey A.L., Liu W., Jiang Z.X. et al. Using Electrical Stimulation to Enhance the Efficacy of Cell Transplantation Therapies for Neurodegenerative Retinal Diseases: Concepts, Challenges, and Future Perspectives. *Cell Transplant.* 2017;26(6):949–965. DOI: 10.3727/096368917X694877.
44. Fernandes R.A., Diniz B., Ribeiro R., Humayun M. Artificial vision through neuronal stimulation. *Neurosci Lett.* 2012;519(2):122–128. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.063.

Сведения об авторах:

'Дракон Алина Константиновна — к.м.н., научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии; ORCID iD 0000-0003-2824-7155.

'Кургузова Александра Геннадьевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва; ORCID iD 0000-0002-3990-4491.

'Шелудченко Вячеслав Михайлович — д.м.н., профессор, руководитель отдела офтальмоореабилитации; ORCID iD 0000-0001-5958-3018.

'Корчажкина Наталья Борисовна — д.м.н., профессор, руководитель научно-образовательного центра; ORCID iD 0000-0001-6913-8777.

'ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б.

'ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», 119991, Россия, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

Контактная информация: Кургузова Александра Геннадьевна, e-mail: alexandra.yulova@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила: 31.05.2021.

About the authors:

'Alina K. Drakon — C. Sc. (Med.), researcher of the Division of Modern Treatment Methods in Ophthalmology; ORCID iD 0000-0003-2824-7155.

'Aleksandra G. Kurguzova — Sc. (Med.), junior researcher of the Division of Retinal and Optic Nerve Diseases; ORCID iD 0000-0002-3990-4491.

'Vyacheslav M. Sheludchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmic Rehabilitation; ORCID iD 0000-0001-5958-3018.

'Natal'ya B. Korchazhkina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Educational Center; ORCID iD 0000-0001-6913-8777.

'Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

'Academician B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, 2, Abrikosovskiy lane, Moscow, 119991, Russian Federation.

Contact information: Alexandra G. Kurguzova, e-mail: alexandra.yulova@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received: 31.05.2021.