



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-153-159>

Неоваскуляризация роговицы: современный взгляд на молекулярные механизмы и методы терапии

Г.Ш. Аржиматова^{1, 2}, Э.А. Салихов², М.Ю. Шемякин² ✉

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» департамента здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

В обзоре литературы подробно освещены вопросы этиологии, патогенеза и молекулярных механизмов неоваскуляризации роговицы. Описаны сигнальные молекулы, участвующие в процессе неоваскулогенеза, а также их антагонисты — антиангиогенные факторы. На основе клинических исследований описана роль сигнальных белков — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), матричных металлопротеиназ и их рецепторов в качестве современных мишеней терапии. Представлены возможности генной и биоинженерной терапии — перспективных методов лечения неоваскуляризации роговицы.

Ключевые слова: терапия неоваскуляризации роговицы; проангиогенные факторы; антиангиогенные факторы; анти-VEGF терапия; генные пути неоваскулогенеза роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Аржиматова Г.Ш., Салихов Э.А. Шемякин М.Ю. Неоваскуляризация роговицы: современный взгляд на молекулярные механизмы и методы терапии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 153-9 <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-153-159>

Corneal neovascularization: a modern view of molecular mechanisms and methods of therapy

Gulzhiiyan S. Arzhimatova^{1, 2}, Eldar A. Salikhov², Matvey Y. Shemyakin² ✉

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, Bldg. 1, Barricadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Moscow City Ophthalmological Center, S.P. Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia
matvei.shemyakin@gmail.com

This review provides a detailed summary of the issues of etiology, pathogenesis and molecular mechanisms of corneal neovascularization. Signaling molecules involved in the process of neovasculogenesis, as well as their antagonists, antiangiogenic factors, are described. The role of signaling proteins VEGF, MMP and their receptors as modern targets of therapy is described on the basis of a series of clinical studies. The potentials of gene and bioengineering therapy as a promising method of treating corneal neovascularization are presented.

Keywords: corneal neovascularization therapy; pro-angiogenic factors; anti-angiogenic factors; anti-VEGF therapy; gene pathways for corneal neovasculogenesis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Arzhimatova G.S., Salikhov E.A., Shemyakin M.Y. Corneal neovascularization: a modern view of molecular mechanisms and methods of therapy. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 153-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-153-159>

Неоваскуляризация роговицы — результат различных глазных патологий, основным проявлением которых является потеря аваскулярности с последующим нарушением анатомических и оптико-функциональных свойств роговицы. По сообщениям зарубежных авторов, неоваскуляризация роговицы затрагивает порядка 4% населения США, 12% из которых клинически значимы и могут быть причиной снижения остроты зрения [1].

В Российской Федерации оценить проблему неоваскуляризации роговицы возможно косвенно. В 51 регионе (по данным клинических рекомендаций от 2017 г.) на долю роговичной слепоты приходится порядка 6% среди всех слепых и слабовидящих в РФ, по данным главного офтальмолога, в абсолютных числах — 13 тыс. человек.

Роговица в здоровом состоянии. В норме роговица состоит из нескольких анатомических слоев: 1) эпителий; 2) боуменова мембрана; 3) строма; 4) десцеметова мембрана; 5) эндотелий, общая толщина которых равна 480–570 мкм (в среднем 540 мкм). Одним из основных факторов прозрачности роговицы является ее аваскулярность. В нормальных условиях кровеносные и лимфатические сосуды не проникают в какую-либо часть роговицы, тем самым обеспечивая ее прозрачность, столь важную для преломления световых лучей. Эпителий (многослойный плоский неороговевающий) состоит из 5–7 клеточных слоев и уникален тем, что имеет однородную толщину и гладкую поверхность, которая, вкупе со слезной пленкой, обеспечивает преломляющую способность. Множественные щелевые контакты (десмосомы и гемидесмосомы) по всей поверхности обеспечивают межклеточную коммуникацию [2]. Эпителий и эндотелий служат физиологическими и физическими барьерами, контролирующими диффузию жидкости в строму. Обеспечение эндотелием осмотического градиента через метаболический насос играет важную роль в гидратации стромы. Последняя состоит из кератоцитов, разделяющих пучки коллагена и внеклеточный матрикс. Коллаген преимущественно представлен I и IV типами. Внеклеточный матрикс состоит из протеогликанов, гликопротеинов, неорганических солей и воды, отвечающих за водоудерживающие свойства стромы [3]. Прозрачность зависит от минимизации «светового рассеивания», которое сохраняется на уровне 1% из-за решетчатого расположения коллагеновых волокон и расстояния между ними относительно волны видимого света [4]. В здоровом состоянии клетки эндотелия роговицы поддерживают адекватный уровень гидратации стромы за счет активного транспорта ионов Na^+ и HCO_3^- транспортным белком Na^+/K^+ -АТФазой [5, 6]. На боковой мембране каждой эндотелиальной клетки (ЭК) присутствуют 3 млн Na^+/K^+ -АТФазы, что равно 4,4 трлн ед. фермента / мм^2 вдоль боковой стенки мембраны эндотелия [7]. По различным причинам число ЭК может снижаться. Компенсаторные механизмы способны предотвращать возникновение отека роговицы, когда плотность ЭК равна 750–2000 клеток/ мм^2 , за счет увеличения активности уже имеющихся ферментных систем, что сопровождается большим потреблением АТФ, и/или увеличения общего числа Na^+/K^+ -АТФаз [7]. Критическим для поддержания нормальной гидратации роговицы является состояние эндотелия, сопровождающееся снижением числа клеток < 500/ мм^2 [8, 9]. При таком количестве ЭК все Na^+/K^+ -АТФазы максимально активны, но не способны сбалансировать утечку жидкости и отек роговицы [10].

Изменения роговицы, вызванные неоваскуляризацией. Неоангиогенез — процесс образования новых кровеносных сосудов из ранее существовавшей сосудистой сети. Этот про-

цесс может начаться при травматическом, инфекционном и воспалительном повреждении роговицы, приводя к высвобождению ангиогенных факторов роста, которые связывают и активируют рецепторы эндотелиальных клеток сосудов, вызывают дилатацию перилимбальных сосудов, миграцию лейкоцитов и выработку проангиогенных медиаторов [11]. В эксперименте на крысах после химического ожога роговицы обнаружена последовательность патологических реакций: 1) вазодилатация перикорнеального сосудистого сплетения (первые 24 ч); 2) разветвление сосудистых сетей капилляров и их анастомозирование (1–3-и сутки); 3) миграция эндотелиальной выстилки сосудов (7-е сутки); 4) регресс избыточного роста сосудов (к 14-му дню) [12]. Неоваскуляризация роговицы может быть условно разделена на поверхностную (эпителиальную) и глубокую (стромальную) [13]. Реализацию множества этиологических факторов неоваскуляризации можно свести к трем основным патогенетическим механизмам: 1) гипоксия; 2) воспаление (инфекционное и/или неинфекционное, в том числе отторжение трансплантата); 3) недостаточная функциональность лимбального барьера [14]. Клиническое течение болезни может быть обусловлено сменой одного патофизиологического процесса на другой, а в тяжелых случаях совместным их существованием. Гипоксия, как отдельно выделенный фактор неоваскуляризации роговицы, приобретает все большее значение в связи с распространением коррекции зрения мягкими контактными линзами (МКЛ). Контактные линзы снижают доставку кислорода к роговице на 8–14% в зависимости от материала [15]. Это в свою очередь снижает запасы АТФ в эндотелии, препятствуя нормальному транспорту воды и повышая концентрации лактата в роговице, что способствует отеку роговицы [16]. Повышенная регуляция проангиогенных цитокинов в ответ на гипоксию опосредована снижением уровня фактора пигментного эпителия (PEDF), подавляющего в нормоксических условиях выработку факторов роста сосудов (VEGF) и последующий неоангиогенез.

Сигнальные молекулы неоангиогенеза роговицы. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF — пептид молекулярной массой 30–40 кДа и член семейства тромбоцитарных факторов роста, интенсивно изучался из-за его ведущей роли в сосудистых заболеваниях сетчатки и возрастной макулярной дегенерации. Экспрессия VEGF повышена как в моделях на животных [17], так и в роговицах человека с воспалительной неоваскуляризацией роговицы [18]. Как в сетчатке, так и в роговице преобладающим членом VEGF, вызывающим патологическую неоваскуляризацию, является VEGF-A (в основном за счет его взаимодействия с VEGFR2), который является мишенью для нескольких лекарств. Рецепторы VEGF-A, VEGFR1 и VEGFR2 высокоэкспрессируются ЭК сосудов, и их экспрессия увеличивается при воспалении. Их активация способствует миграции и митозу ЭК сосудов [19]. Таким образом, VEGF-A действует как главный фактор роста новообразованных сосудов роговицы. VEGF-A также является хемоаттрактантом для макрофагов, которые сами секретируют VEGF-A [20], что снова демонстрирует возможность патологической положительной обратной связи воспаления и неоваскуляризации.

Основной фактор роста фибробластов (bFGF). bFGF входит в группу белков, участвующих в активации ЭК сосудов посредством связывания с тирозинкиназными рецепторами [21]. FGF может синтезироваться эпителиальными клетками, кератоцитами или клетками самого эндотелия после повреждения ткани. Он оказывает множественное действие на эндотелий сосудов, индуцирует синтез и активацию матричных металлопротеиназ (MMPs). Инъекция в рогови-

цу клеток, сверхэкспрессирующих bFGF, индуцирует неоваскуляризацию у кроликов, а опосредованное антителами ингибирование bFGF заметно ингибировало новообразование сосудов у мышей [22].

Матричные металлопротеиназы (ММП). Строма роговицы составляет приблизительно 90% от общей толщины роговицы и практически бесклеточна, состоит из плотного внеклеточного матрикса, содержащего решетчатые ламеллы коллагеновых фибрилл (в основном коллаген типов I и V), а также эластин. Внутри этого каркаса набор гликопротеинов, протеогликанов, ферментов и связывающих белков изменяет структуру и функцию внеклеточного матрикса и влияет на клетки, присутствующие в нем [22]. Движение эндотелиоцитов сосудов внутри стромы требует протеолитической деградациии базальной мембраны эпителия и межклеточного матрикса. Ключевой группой ферментов, способствующих этой функции, являются ММП — большая группа цинксодержащих эндопептидаз, участвующих в заживлении ран и ангиогенезе. Они секретируются как неактивные зимогены (проферменты, которые требуют последующей активации протеолитическим расщеплением их пропептидных доменов). Проангиогенные эффекты ММП-2 (желатиназа А) и ММП-9 (желатиназа В) изучены лучше всего. Оба они способны расщеплять коллаген IV типа [23], основной компонент базальных мембран. В моделях грызунов ММП-2 и ММП-9 обнаруживаются за несколько дней до появления неоваскуляризации [24–26]. ММП также участвуют в образовании цитокинов внеклеточного матрикса. Эти матриксы, созданные посредством протеолиза белка внеклеточного матрикса, способствуют передаче сигналов по воспалительным путям, участвующим в неоваскуляризации роговицы [27–29].

Факторы, вызываемые гипоксией HIF. HIF — это факторы транскрипции, вырабатываемые в ответ на гипоксические условия, которые повышают экспрессию VEGF. Гипоксия подавляет протеасомную деградацию субъединицы HIF-1 α , которая затем перемещается в ядро и связывается с HIF-1 β (также называемым ядерным транслокатором рецептора арилгидрокарбоната [ARNT]). Затем димеризованный комплекс HIF-1 связывает элемент ответа на гипоксию в промоторе гена VEGF, вызывая продукцию VEGF с последующими эффектами, описанными ранее. Y.-C. Fu и Z.-M. Xin сообщили об ингибирующем белке домена PAS (IPAS; Per/Arnt/Sim), который ингибирует действие HIF [30]. При интрастромальной инъекции антисмыслового олигонуклеотида в роговицу мыши IPAS индуцировала ангиогенез в нормальных кислородных условиях и протектировала гипоксиязависимую индукцию экспрессии гена VEGF в гипоксических клетках роговицы. Аналогично на модели кролика, при использовании щелочного повреждения для индукции неоваскуляризации, ингибирование мРНК HIF-1 уменьшало неоваскуляризацию в такой же степени, как прямое ингибирование VEGF через мРНК. Интересно, что одновременное ингибирование HIF-1 и VEGF почти полностью предотвращало неоваскуляризацию роговицы, что указывает на синергетический и, возможно, независимый эффект HIF-1 на образование неоваскуляризации [30].

Антиангиогенные факторы. Эндогенные ловушки VEGF. На моделях мышей показано, что эпителий роговицы постоянно секретирует растворимый VEGF-рецептор 1-го типа (sFlt-1). Он, возможно, высвобождается с поверхности клетки под действием ММП-14 [31]. Этот растворимый рецептор функционирует как эндогенная ловушка, связывая VEGF-A и предотвращая активацию эндотелиальных клеток и макро-

фагов. В мышинной модели инъекция растворимых VEGFR1-нейтрализующих антител приводит к неоваскуляризации роговицы, которая также спонтанно развивается у мутантных мышей, лишенных растворимого VEGFR1.

Ингибиторы эндотелиальных клеток сосудов. Множественные эндогенные факторы предотвращают нерегулируемую пролиферацию активированных ЭК сосудов. Фактор, происходящий из пигментного эпителия (PEDF), представляет собой ингибитор протеазы, экспрессируемый множеством тканей глаза, включая эндотелий и эпителий роговицы. Считается, что он прерывает передачу сигналов ЭК сосудов и индуцирует их апоптоз через путь каспазы-3 [24].

Ангиостатин представляет собой фрагмент плазминогена, который аналогичным образом ингибирует пролиферацию ЭК сосудов и способствует апоптозу, возможно, опосредованно, через активацию IL-12 [32]. Эндостатин, фрагмент коллагена XVIII типа, активируется ММП и препятствует пролиферации ЭК сосудов. Экспрессия эндостатина посредством аденовирусной трансфекции эпителиальных клеток роговицы, как было экспериментально показано, ингибирует неоваскуляризацию роговицы на модели мышей [33]. Учитывая предыдущее обсуждение ММП, интуитивно можно понять, что существует ингибирующий механизм для предотвращения нерегулируемой деградациии стромы роговицы. Эту роль выполняет семейство ферментов, состоящее из четырех членов, называемых ТИМП (тканевые ингибиторы металлопротеиназ). ТИМП-1, -2 и -4 растворимы и присутствуют во многих жидкостях организма, тогда как ТИМП-3 уникален тем, что он связан с экстрацеллюлярным матриксом. Соотношение активности между ММП и ТИМП является важным фактором в определении деградациии металлопротеиназами во внеклеточном матриксе и, следовательно, прогрессирования неоваскуляризации роговицы. ТИМП-3 представляет особый интерес не только из-за его локализации в строме роговицы, но также потому, что он напрямую связывается и ингибирует VEGF, независимо от его протеолитической функции [34].

Перициты. Одним из последних этапов неоваскуляризации роговицы является созревание и стабилизация новых сосудов, возможно, за счет покрытия перицитами. При электронной микроскопии роговицы вторичная неоваскуляризация на фоне кератита, болезни трансплантата, аниридии и травмы сопровождалась миграцией перицитов на 80% в течение 2 нед после травмы. Покрытие перицитами новообразованных сосудов коррелировало с прекращением их роста. Конкретный механизм действия перицитов в процессе созревания сосудов роговицы не ясен. Возможно, перициты играют роль в неоваскуляризации. Эту теорию поддерживают J. Qi и соавт. [34], в работе которых антитела были использованы для нацеливания на протеогликан хондроитина сульфат, который экспрессируется перицитами на ранних стадиях ангиогенеза. Использование антител эффективно снижало неоангиогенез в роговице, что подтверждает стабилизирующую роль перицитов в ее неоваскуляризации [34]. Сообщалось, что отсутствие перицитов в других тканях глаза, таких как сетчатка, приводит к нестабильности физиологических сосудов, в конечном итоге вызывая прорастание новых патологических сосудов [35].

Тенденции в терапии неоваскуляризации роговицы. В связи с распространенностью проблемы и развитием серьезных осложнений неоваскуляризации роговицы были найдены терапевтические и хирургические решения. Фармакотерапия неоваскуляризации роговицы направлена на блокирование сигнальных путей, инициирующих неоангиогенез, а хирургические методики — на удаление уже сформирован-

ных сосудов. До сегодняшнего дня проведено множество исследований об оптимальном сочетании комбинированной терапии стероидами и анти-VEGF препаратами. И хотя последние, по данным разных авторов, доказали свою эффективность и безопасность при неоваскуляризации роговицы в более чем 10 крупных исследованиях (в том числе на людях), но не являются официально рекомендованным средством терапии при неоваскуляризации роговицы.

Блокируя VEGF в роговице и предотвращая рост сосудов (индукцию ангиогенеза, пролиферацию ЭК, воспалительную реакцию, протеолитическую активность и повышенную проницаемость сосудов) как на модели животных, так и на людях, анти-VEGF препараты показали свою эффективность и безопасность [36, 37].

Бевацизумаб. Бевацизумаб (авастин) — полноразмерное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1, которое связывает все изоформы VEGF [38, 39]. В литературе можно найти множество примеров, подтверждающих эффективность местного применения бевацизумаба. Например, исследование влияния бевацизумаба на неоваскуляризацию роговицы у людей, проведенное Y. Koenig и соавт. [40], показало уменьшение васкуляризированной области на 61% во время лечения местными глазными каплями бевацизумаба, а также среднее уменьшение диаметра сосудов на 24% [40–42]. Субконъюнктивальная инъекция бевацизумаба является более эффективным методом доставки, но при длительном применении может быть связана с такими побочными эффектами, как эрозивные изменения конъюнктивы, склеры и эпителия [43]. В то же время в исследовании 10 пациентов с обширной CNV (Corneal neovascularization), которые не реагировали на местное лечение стероидами и получали две субконъюнктивальные инъекции бевацизумаба с последующими дополнительными инъекциями каждый месяц в течение 3 мес, никаких осложнений или побочных эффектов от лечения не отмечено. Через 3 мес у 7 пациентов наблюдалась регрессия сосудов со средним уменьшением площади CNV на 29% [44]. В одном клиническом случае отмечена неоваскуляризация на границе разреза через 2 дня после передней глубокой послойной кератопластики, выполненной по поводу герпетической болезни глаз. Обнаружено, что однократная инъекция бевацизумаба в интерфейс приводит к регрессу неоваскуляризации [43]. На данный момент в большинстве исследований сообщается, что лечение бевацизумабом кажется безопасным, хотя некоторые сообщают, что может происходить спонтанная потеря целостности эпителия и прогрессирующее истончение стромы [45]. В целом текущие исследования показывают положительные результаты краткосрочного местного и субконъюнктивального применения, но необходимы более долгосрочные исследования.

Ранибизумаб. Ранибизумаб (lucentis; genentech) представляет собой высокоаффинное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое намного меньше, чем бевацизумаб, и нейтрализует все изоформы VEGF-A. В недавнем исследовании, проведенном A. Dursun и соавт. [46], площадь неоваскуляризации роговицы, вызванной щелочным ожогом, снижалась по сравнению с контрольной группой на 28% у пациентов, получавших субконъюнктивально бевацизумаб (2,5 мг), и на 21% у пациентов, получавших субконъюнктивально ранибизумаб (1 мг).

Афлиберцепт. Афлиберцепт — это гибридный белок, связывающий все изоформы VEGF. На сегодняшний день данный препарат используется в терапии возрастной макулярной дегенерации и диабетической ретинопатии. Аф-

либерцепт может быть более эффективным, чем другие доступные препараты [47].

Ингибиторы ММП. ММП еще одна мишень для ингибирования новообразованных сосудов. Прополис, натуральный продукт ульев, содержит компоненты артепидин С и фениловый эфир кофейной кислоты (CAPE). Сообщалось, что CAPE, биологически активный липофильный компонент, обладает сильной противовоспалительной активностью и ингибирует экспрессию как MMP, так и VEGF. Y. Totan и соавт. [48] сообщили, что в модели неоваскуляризации, индуцированной химическим прижиганием роговицы крыс, местный 1% CAPE примерно так же эффективен, как местный 0,1% дексаметазон при ингибировании неоваскуляризации.

Доксициклин. E. Aydin и соавт. [49] сообщили, что доксициклин был эффективен с целью остановки неоваскуляризации при местных дозах более 20 мг/мл. Меньшие дозы доксициклина при использовании в сочетании с триамцинолоном подавляли CNV. Было высказано предположение, что присутствие стероида усиливает ингибирование ММП-2 [49]. Недавнее исследование неоваскуляризации на модели крыс обнаружило, что добавление местного доксициклина (0,1% один раз в день) к субконъюнктивальной схеме лечения бевацизумабом (2,5 мг / 0,1 мл) усилило ингибирующее действие на неоваскуляризацию, одновременно уменьшая известные побочные эффекты бевацизумаба в виде замедленного заживления ран роговицы и усугубления язвы роговицы. Предполагаемый механизм заключается в подавлении экспрессии и активности MMP, экспрессии VEGF и продукции медиаторов воспаления, индуцирующих синтазу оксида азота и IL-1 β [50, 51].

Кортикостероиды. Кортикостероиды на протяжении половины века были основным средством подавления неоваскуляризации в клинических условиях. Их противовоспалительные эффекты хорошо документированы [52], а их антиангиогенное действие на роговицу было впервые обнаружено в 1950 г. К ним относятся дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон и триамцинолон ацетат, обладающие ангиостатическим действием. Широко распространено мнение, что стероиды подавляют воспаление, ведущее к CNV, подавляя активацию, рекрутирование и миграцию воспалительных клеток, которые выделяют цитокины и проангиогенные медиаторы [52]. Дексаметазон ингибирует зависимый от IL-1 β путь неоваскуляризации, регулируя передачу сигналов и ингибируя продукцию VEGF, хемокинов и простагландина E (PGE) [53]. В исследовании E. Aydin и соавт. [49] продемонстрировали снижение неоваскуляризации при использовании местного триамцинолона ацетата (10 мкг/мл) в сочетании с низкомолекулярным гепарином (10 мг/мл), где та же доза местного триамцинолона ацетата (10 мкг/мл) была неэффективна. Более того, анализ *in vitro* показал, что кортикостероиды приводят к значительному ингибированию уровней экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов TNF и IL-1 β , причем дексаметазон является наиболее сильным ингибитором (83% ингибирования мРНК TNF- α и 73% ингибирования IL-1 β) [54]. Однако наличие побочных эффектов кортикостероидов: задняя субкапсулярная катаракта и отек диска зрительного нерва, герпетический кератит, грибковый кератит, вирусные и бактериальные инфекции и глаукома — требует тщательного наблюдения за пациентом во время терапии.

Циклоспорин А. Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, который снижает клеточно-опосредованный иммунный ответ путем ингибирования передачи сигнала рецептора Т-клеток, подавления экспрессии рецеп-

тора ИЛ-2 и транскрипции гена, тем самым останавливает пролиферацию Т-клеток. Из-за сильного противовоспалительного действия циклоспорина его изучали как средство терапии неоваскуляризации. В экспериментальном исследовании С. Utine и соавт. [55] сообщили, что местная комбинация 2% циклоспорина и мази ацикловира, назначаемая три раза в день, приводила к регрессии неоваскуляризации у 8 из 16 пациентов со стромальным герпес-вирусным кератитом.

Способы доставки лекарственных веществ. Местное применение антиангиогенных препаратов имеет значительное преимущество, поскольку является единственным неинвазивным и доступным в повседневном использовании способом введения. Доказано, что данный способ эффективен, и адекватные уровни лекарственных веществ в водянистой влаге подтверждают это. Некоторые недостатки местного применения заключаются в том, что оно требует соблюдения пациентом режима, существует риск бактериального заражения во время хранения, а также риск потери биоактивности при длительном хранении [56].

Субконъюнктивальная инъекция. Сообщалось, что субконъюнктивальные инъекции антиангиогенных препаратов, включая бевацизумаб, эффективны для ингибирования неоваскуляризации роговицы кролика в экспериментальной модели химического ожога. Введенное лекарство диффундирует в строму роговицы, где остается в течение 3–7 дней [57]. Однако основным недостатком является то, что субконъюнктивальный препарат оказывает большинство своих эффектов вблизи места инъекции и неодинаково воздействует на все области роговицы. Частично эту проблему можно решить только несколькими небольшими инъекциями в разные участки роговицы.

Интрастромальная инъекция. М. Hashemian и соавт. [58] сообщили, что интрастромальная инъекция бевацизумаба пациенту с тяжелой и обширной неоваскуляризацией привела к значительному регрессу новообразованных сосудов, отсутствию рецидива в течение 6 мес после лечения и улучшению остроты зрения.

Генная терапия. Генная терапия может с успехом применяться в заболеваниях роговицы из-за простоты доступа и относительной иммунной привилегии последней. Сообщалось, что вирусные векторы, такие как аденовирус, ретровирус и лентивирус, эффективно переносят гены в роговицу, несмотря на опасения по поводу безопасности и иммуногенности. Аденовирус и ретровирус были эффективны только в течение коротких периодов с легкими или тяжелыми воспалительными реакциями. Однако оба этих вектора имеют ограниченное применение для генной терапии роговицы из-за их неспособности преобразовывать клетки с низким или неделящимся потенциалом, такие как эндотелий роговицы и кератоциты. Аденоассоциированные вирусные и инактивированные лентивирусные векторы являются лучшими способами доставки генов в кератоциты роговицы и эндотелий из-за их способности встраиваться в медленно или слабоделящиеся клетки и обеспечивать долгосрочную экспрессию трансгена [59]. Существуют различные методы генной терапии, такие как местное введение, интрастромальная инъекция, субконъюнктивальная инъекция, электропорация, сонопорация и генная пушка. Идеальная методика предусматривает доставку вектора в точное место с минимальным повреждением роговицы. Невирусные векторы включают плазмидную ДНК, липиды, полимеры, наночастицы, которые считаются более безопасными, но менее эффективными, чем вирусные векторы [59]. Электропорация — это невирусный метод, при котором поры в клеточных мембранах формируются с помощью электрических импульсов, и его можно

использовать *in vitro* или *in vivo* для доставки больших конструкций ДНК в клетки. Сообщалось о минимальной гибели клеток и незаметном изменении плотных контактов, однако его эффективность значительно ниже, чем у вирусных векторов. Сонопорация — это еще один невирусный метод, который использует ультразвуковые волны для доставки ДНК в ядро клетки путем образования пор в плазматической мембране клеток. Сообщалось об успешной доставке гена *in vitro*, а также *in vivo* роговицы кроликов с использованием сонопорации в сочетании с микропузырьками [60]. Генная пушка — это биобаллистический невирусный метод переноса генов, в котором используются частицы тяжелых металлов микронного размера, такие как вольфрам, золото и серебро, покрытые ДНК. Генная пушка использует механическую или макростатическую (центростремительную, магнитную или электростатическую) силу для доставки покрытых ДНК частиц в клетки и ткани с высокой скоростью [60]. Генная терапия неоваскуляризации роговицы изучается более 10 лет и дает многообещающие результаты. Исследования сосредоточены на трансгенах, нацеленных на VEGF, таких как VEGFR, эндостатин, ангиостатин, декорин, PEDF и вазохибин-1 [59]. Субконъюнктивальную инъекцию рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора, экспрессирующего человеческий ангиостатин, изучали на модели крыс с химически индуцированной неоваскуляризацией роговицы. При векторной терапии геном человеческого ангиостатина наблюдалось снижение неоваскуляризации на 56,6% по сравнению с контрольными группами, которым вводили пустой вектор [61]. Кроме того, в исследовании S. Zhou и соавт. [62] показано, что субконъюнктивальная инъекция аденовируса, экспрессирующего вазохибин-1, значительно снижает индуцированную химическим ожогом неоваскуляризацию роговицы мышей. Одним из немногих векторных препаратов, вышедших из экспериментальных в клинические исследования, является аганирсен (GS-101) — антисмысловый олигонуклеотид из 25 оснований (5'-TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT-3'), который ингибирует экспрессию матричной РНК субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) [63]. IRS-1 является членом семейства внутриклеточных белков, которые связываются с множеством рецепторов, включая VEGFR2. Генетический нокаут IRS-1 у мышей снижает ангиогенез, а на моделях мышей было показано, что аганирсен снижает экспрессию VEGF-A. В данном исследовании эффект сохранялся в течение 180 дней, при этом в группе терапии препарат уменьшил относительную площадь неоваскуляризации через 90 дней на 26,2% по сравнению с группой плацебо, а также снизил потребность в трансплантации [63]. Несмотря на хорошую переносимость препарата, необходимы дальнейшие исследования на предмет долгосрочной безопасности. Лекарство может оказаться полезным в условиях, когда отказ от долгосрочной стероидной терапии является приоритетом.

Генно-инженерные технологии. В данном обзоре мы не ставили перед собой задачу описать развивающиеся технологии культивирования стволовых клеток и модуляции их дифференцировки с целью последующей замены поврежденной (в том числе неоваскуляризированной) роговицы биоинженерными конструкциями. Однако считаем нужным сообщить об официально одобренном в 2015 г. Европейским союзом тканеинженерном продукте Holoclar. Holoclar представляет собой размноженные *ex vivo* аутологичные эпителиальные клетки роговицы человека, содержащие стволовые клетки. Данная тканеинженерная конструкция может быть средством терапии пациентов с тяжелым дефицитом лимбальных клеток, который является одной из при-

чин неоваскуляризации роговицы после химических ожогов. В 2010 г. проведено исследование, в котором 112 пациентов с лимбальной недостаточностью после применения Holoclar получили удовлетворительный эффект в 77% случаев [64]. От первых публикаций до выхода на рынок данного тканеинженерного продукта прошло более 25 лет. Однако актуальность проблемы и потребность в замене роговицы и ее слоев могут выступить катализатором в одобрении и принятии (регулирующими органами) решений в поддержку инновационных биоинженерных продуктов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день понимание молекулярных и генетических механизмов неоваскуляризации роговицы, достигнутое благодаря более чем 100-летним исследованиям ученых всего мира, позволяет в большей степени адекватно оценить сложность и многофакторность процесса. Знание причин и путей, индуцирующих неоваскуляризацию, позволяет специалистам с большей уверенностью назначать этиотропную и патогенетическую терапию. Возможно, именно доступность, иммунная привилегированность, сравнительная легкость в обследовании и наблюдении за роговицей, ее патологическими процессами будут являться факторами, способствующими применению векторных и биоинженерных технологий в офтальмологии.

Литература/References

- Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular Neovascularization. *Survey of Ophthalmology*. 1998; 43 (3): 245–69. doi: 10.1016/s0039-6257(98)00035-6
- González-Andrades M., Garzón I, Gascón MI, et al. Sequential development of intercellular junctions in bioengineered human corneas. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009; (3): 442–9. doi: 10.1002/term.178
- Qazi Y, Wong G, Monson B, Stringham J, Ambati BK. Corneal transparency: Genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Research Bulletin*. 2010; 81 (2–3): 198–210. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.05.019
- Oldman JN, Benedek GB. The relationship between morphology and transparency in the non-swelling corneal stroma of the shark. *Invest Ophthalmology*. 1967; 6 (6): 574–600.
- Lim JJ. Na⁺ transport across the rabbit corneal epithelium. *Curr Eye Res*. 1981; 1 (4): 255–8. doi: 10.3109/02713688109001856
- Lim JJ, Ussing HH. Analysis of presteady-state Na⁺ fluxes across the rabbit corneal endothelium. *J Membrane Biol*. 1982; (65): 197–204. https://doi.org/10.1007/bf01869963
- Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH. The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration, and Na/K ATPase pump site density. *Curr Eye Res*. 1991; 10 (2): 145–56. https://doi.org/10.3109/02713689109001742
- Edelhauser HF. Castroviejo lecture: the resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. *Cornea*. 2000; 19 (3): 263–73. https://doi.org/10.1097/00003226-200005000-00002
- Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (3): 326–31. https://doi.org/10.1167/iov.02-1255
- Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Comparison of the corneal endothelium in an American and a Japanese population. *Arch Ophthalmology*. 1985; 103 (1): 68–70. https://doi.org/10.1001/archophth.1985.0105000072023
- Kvanta A. Ocular angiogenesis: the role of growth factors. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84 (3): 282–8. https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2006.00659.x
- Burger PC, Chandler DB, Klintworth GK. Corneal neovascularization as studied by scanning electron microscopy of vascular casts. *Lab Invest*. 1983; 48 (2): 169–80.
- Zhang S X, Ma J. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26 (1): 1–37. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.09.002
- Menzel-Severing J. Emerging techniques to treat corneal neovascularisation. *Eye*. 2011; 26 (1): 2–12. doi: 10.1038/eye.2011.246
- Liesegang TJ. Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *CLAO J*. 2002; 28 (1): 12–27. PMID: 11838985.
- Wuest T, Zheng M, Efsthathiou S, et al. The herpes simplex virus-1 transactivator infected cell protein-4 drives VEGF-A dependent neovascularization. *PLoS Pathog*. 2011; 7 (10): e1002278. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002278
- Zheng M, Deshpande S, Lee S, Ferrara N, Rouse BT. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. *J Virol*. 2001; 75 (20): 9828–35. 2001. https://doi.org/10.1128/JVI.75.20.9828-9835.2001
- Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41 (9): 2514–22.
- Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 27 (4): 331–71. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.05.001
- Chung ES, Chauhan SK, Jin Y, et al. Contribution of macrophages to angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor receptor-3-specific ligands. *Am J Pathol*. 2009; 175 (5): 1984–92. https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080515
- Clements JL, Dana R. Inflammatory corneal neovascularization: etiopathogenesis. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26 (4–5): 235–45. doi: 10.3109/08820538.2011.588652
- Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the FGF and FGFR gene families. *Trends Genet*. 2004; 20 (11): 563–9. https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.08.007
- Xuan M, Wang S, Liu X, et al. Proteins of the corneal stroma: importance in visual function. *Cell Tissue Res*. 2016; 364 (1): 9–16. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2372-3
- Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 147: 1–73. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
- Shi W, Liu J, Li M, Gao H, Wang T. Expression of MMP, HPSE, and FAP in stroma promoted corneal neovascularization induced by different etiological factors. *Curr Eye Res*. 2010; 35 (11): 967–77. https://doi.org/10.3109/02713683.2010.502294
- Samolov B, Steen B, Seregard S, et al. Delayed inflammation-associated corneal neovascularization in MMP-2-deficient mice. *Exp Eye Res*. 2005; 80 (2): 159–66. https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.08.023
- Wells JM, Gaggari A, Blalock JE. MMP generated Matrikines. *Matrix Biol*. 2015; 44–6: 122–9. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.016
- Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*. 2005; 6 (2): 209. https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-2-209
- Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*. 2006; 168 (6): 2036–53. doi: 10.2353/ajpath.2006.050588
- Fu Y-C, Xin Z-M. Inhibited corneal neovascularization in rabbits following corneal alkali burn by double-target interference for VEGF and HIF-1α. *Biosci Rep*. 2019; 39 (1): BSR20180552. doi: 10.1042/BSR20180552
- Han K-Y, Dugas-Ford J, Lee H, et al. MMP14 cleavage of VEGFR1 in the cornea leads to a VEGF-trap antiangiogenic effect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (9): 5450–6. https://doi.org/10.1167/iov.14-16248
- Strasly M, Cavallo F, Geuna M, et al. IL-12 inhibition of endothelial cell functions and angiogenesis depends on lymphocyte-endothelial cell cross-talk. *J Immunol*. 2001; 166 (6): 3890–9. https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.3890
- Lai L-J, Xiao X, Wu JH. Inhibition of corneal neovascularization with endostatin delivered by adeno-associated viral (AAV) vector in a mouse corneal injury model. *J Biomed Sci*. 2007; 14 (3): 313–22. https://doi.org/10.1007/s11373-007-9153-7
- Qi JH, Ebrahem Q, Moore N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med*. 2003; 9 (4): 407–15. https://doi.org/10.1038/nm846
- Hosseini H, Nowroozzadeh MH, Salouti R, et al. Anti-VEGF therapy with bevacizumab for anterior segment eye disease. *Cornea*. 2012; 31 (3): 322–34. https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31822480f9
- Cursiefen C, Colin J, Dana R, et al. Consensus statement on indications for anti-angiogenic therapy in the management of corneal diseases associated with neovascularization: outcome of an expert roundtable. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (1): 3–9. https://doi.org/10.1136/bjo.2011.204701
- You IC, Kang IS, Lee SH, Yoon KC. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87 (6): 653–8. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01399.x
- Maddula S, Davis DK, Maddula S, Burrow MK, Ambati BK. Horizons in therapy for corneal angiogenesis. *Ophthalmology*. 2011; 118 (3): 591–9. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.041
- Qazi Y, Wong G, Monson B, Stringham J, Ambati BK. Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res. Bull*. 2010; 81 (2–3): 198–210. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.019
- Koenig Y, Bock F, Horn F, et al. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization.

- Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247 (10): 1375–82. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1099-1>
41. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246 (2): 281–4. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0684-4>
 42. DeStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125 (6): 834–6. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.6.834>
 43. Jarrin E, Ruiz-Casas D, Mendivil A. Efficacy of bevacizumab against interface neovascularization after deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 2012; 31 (2): 188–90. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31820ca19e>
 44. Maddula S, Davis DK, Maddula S, Burrow MK, Ambati BK. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea.* 2008; 27 (2): 142–7. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318159019f>
 45. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim TI. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6): e 33–8. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2008.02.013>
 46. Dursun A, Arici MK, Dursun F, et al. Comparison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model. *Int J Ophthalmol.* 2012; 5 (4): 448–51. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.08>
 47. Sella R, Gal-Or O, Livny E, et al. Efficacy of topical aflibercept versus topical bevacizumab for the prevention of corneal neovascularization in a rat model. *Exp Eye Res.* 2016; 146: 224–32. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.03.021>
 48. Totan Y, Aydin E, Cekiç O, et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester on corneal neovascularization in rats. *Curr Eye Res.* 2001; 23 (4): 291–7. <https://doi.org/10.1076/ceyr.23.4.291.5453>
 49. Aydin E, Kivilcim M, Peyman GA, et al. Inhibition of experimental angiogenesis of cornea by various doses of doxycycline and combination of triamcinolone acetate with low-molecular-weight heparin and doxycycline. *Cornea* 2008 May; 27 (4): 446–53. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181605ff9
 50. Yueruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Tübingen Bevacizumab Study Group. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 (3): 322–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01049.x>
 51. You IC, Kang IS, Lee SH, Yoon KC. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87 (6): 653–8. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01399.x>
 52. Hos D, Saban DR, Bock F, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (4): 445–52. <https://doi.org/10.1001/archophth.2011.42>
 53. Nakao S, Hata Y, Miura M, et al. Dexamethasone inhibits interleukin-1β-induced corneal neovascularization: role of nuclear factor-κB-activated stromal cells in inflammatory angiogenesis. *Am J Pathol.* 2007; 171 (3): 1058–65. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070172>
 54. Hos D, Saban DR, Bock F, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (4): 445–52. <https://doi.org/10.1001/archophth.2011.42>
 55. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010; 18 (5): 352–61. <https://doi.org/10.3109/09273948.2010.498657>
 56. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50 (10): 4807–13. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3148>
 57. Chen WL, Lin CT, Lin NT, et al. Subconjunctival injection of bevacizumab (avastin) on corneal neovascularization in different rabbit models of corneal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50 (4): 1659–65. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1997>
 58. Hashemian MN, Zare MA, Rahimi F, Mohammadpour M. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique. *Cornea.* 2011; 30 (2): 215–8. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181e291a6>
 59. Mohan RR, Tovey JC, Sharma A, Tandon A. Gene therapy in the cornea: 2005–present. *Prog. Retin Eye Res.* 2012; 31 (1): 43–64. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.09.001>
 60. He Z, Pipparelli A, Manissolle C, et al. Ex vivo gene electrotransfer to the endothelium of organ cultured human corneas. *Ophthalmic Res.* 2010; 43 (1): 43–55. <https://doi.org/10.1159/000246577>
 61. Cheng HC, Yeh SI, Tsao YP, Kuo PC. Subconjunctival injection of recombinant AAV-angiostatin ameliorates alkali burn induced corneal angiogenesis. *Mol Vis.* 2007; 13: 2344–52.
 62. Zhou SY, Xie ZL, Xiao O, et al. Inhibition of mouse alkali burn induced-corneal neovascularization by recombinant adenovirus encoding human vasohibin-1. *Mol Vis.* 2010; 16: 1389–98.
 63. Cursiefen C, Viaud E, Bock F, et al. Aganirsens Antisense Oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: The I-CAN study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (9): 1683–92. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2014.03.038>
 64. Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010; 363 (2): 147–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905955>

Вклад авторов в работу: Г.Ш. Аржиматова — редактирование статьи, одобрение окончательной версии для публикации; Э.А. Салихов — написание статьи; М.Ю. Шемякин — сбор литературных данных, их анализ и интерпретация.

Authors' contribution: G.S. Arzhimatova — editing of the article and approval of the final version of the article for publication; E.A. Salikhov — writing of the article; M.Y. Shemyakin — literature data collection, analysis and interpretation.

Поступила: 28.02.2022. Переработана: 16.03.2022. Принята к печати: 23.03.2022

Originally received: 28.02.2022. Final revision: 16.03.2022. Accepted: 23.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» департамента здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия
Гульжиан Шевкетовна Аржиматова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, руководитель офтальмологического центра², ORCID 0000-0001-9080-3170

Эльдар Амирович Салихов — канд. мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением № 60², ORCID 0000-0002-7101-5782

Матвей Юрьевич Шемякин — врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 64 МГОЦ², ORCID 0000-0003-1537-1405

Для контактов: Матвей Юрьевич Шемякин,
matvei.shemyakin@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, Bldg. 1, Barricadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Moscow City Ophthalmological Center, S.P. Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Gulzhiyan Sh. Arzhimatova — Cand. of Med. Sci., associate professor¹, head², ORCID 0000-0001-9080-3170

Eldar A. Salikhov — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmology department No. 60², ORCID 0000-0002-7101-5782

Matvey Yu. Shemyakin — ophthalmologist of the ophthalmological department No. 64², ORCID 0000-0003-1537-1405

Contact information: Matvey Yu. Shemyakin,
matvei.shemyakin@gmail.com