

Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека

А.Г. Исхакова — врач-исследователь¹

А.В. Золотарев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии¹

Д.А. Викторов — канд. биол. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией²

А.Н. Тороповский — канд. мед. наук, генеральный директор³

А.Г. Никитин — канд. биол. наук, заведующий лабораторией генетики⁴

¹ НИИ глазных болезней СамГМУ, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² ООО «Джинэкст», 432072, Ульяновск, Инженерный проезд 44-й, д. 9

³ ООО «ТестГен», 432072, Ульяновск, Инженерный проезд 44-й, д. 9

⁴ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28

В статье анализируется ключевая роль VEGF и PlGF в патогенезе диабетической ретинопатии (ДР) и макулярного отека (МО), описываются механизмы неоангиогенеза сетчатки под действием данных факторов. Приводится обзор методов лечения ДР и МО, особое внимание уделяется обсуждению анти-VEGF терапии в лечении диабетического МО. Дается описание и сравнение анти-VEGF препаратов, в том числе результаты их клинических испытаний.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, сахарный диабет, эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), анти-VEGF.

Для цитирования: Исхакова А.Г., Золотарев А.В., Викторов Д.А., Тороповский А.Н., Никитин А.Г. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 62-9. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-62-69.

Одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения является борьба с хроническими осложнениями сахарного диабета (СД), но, к сожалению, численность заболевших неуклонно растет. Так, по прогнозам экспертов, по всему миру к 2030 г. количество больных СД превысит 550 млн человек. В России на данный момент число заболевших превышает 4 млн, т. е. за последние 15 лет отмечено увеличение количества больных более чем в 2 раза [1]. Большинство осложнений связано с состоянием сосудов и приводит либо к длительной потере трудоспособности, либо к летальному исходу. Одним из наиболее тяжелых осложнений является диабетическая ретинопатия (ДР), так как ухудшение зрения вызвано целым рядом патологических процессов, вовлеченных в патогенез СД [2, 3], что, несомненно, усугубляет течение заболевания и зачастую становит-

ся сложнейшей социальной проблемой. Таким образом, трудно переоценить значимость исследований, направленных на предотвращение хотя бы в некоторой степени стремительного развития хронических осложнений СД и решение за счет этого не только медицинских, но и социальных проблем [3–6].

ДР и макулярный отек (МО) являются наиболее частыми причинами нарушения зрения у пациентов в возрасте 20–74 лет и рассматриваются в качестве основных причин слепоты у людей с СД [3, 7].

По данным Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, представляющая наибольшую угрозу зрению пролиферативная ДР присутствует у 50 % пациентов с длительностью СД 1-го типа 20 лет и более. При СД 2-го типа, составляющем 90–95 % всех случаев этого заболевания, в связи с поздней диагностикой признаки ДР выявляют в момент

установления диагноза СД в 15–30 % случаев, через 10 лет — в 50–60 %, а через 30 лет — более чем у 90 % больных [5–8].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ДР является основной причиной слепоты у трудоспособного населения развитых стран и входит, наряду с возрастной макулярной дегенерацией и глаукомой, в число ведущих причин снижения зрения в возрастной группе старше 65 лет. Подсчитано, что слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции. Несмотря на то, что данные о распространенности ДР варьируют в значительных пределах, бесспорным является тот факт, что чем больше «стаж» СД, тем выше шансы на развитие ДР. В среднем патологические изменения сетчатки выявляются примерно у 80 % пациентов, страдающих СД, в течение 10 и более лет [7, 9].

Следует учитывать и возможные значительные расхождения между фактической и регистрируемой распространенностью как СД, так и ДР. Например, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Москве, фактическая распространенность СД 2-го типа превышала регистрируемую у мужчин в 2, а у женщин — в 2,37 раза, а фактическая распространенность ДР превосходила регистрируемую в 4,8 раза [7].

Риск возникновения отека макулы выше у пациентов с СД 2-го типа. С увеличением тяжести ДР частота МО возрастает, достигая 70 % при пролиферативной стадии данного осложнения [10]. В настоящее время различают несколько форм ДР.

Непролиферативная ДР (НПДР) — первая стадия ДР, которая характеризуется окклюзией и повышенной проницаемостью мелких сосудов сетчатки (микрососудистая ангиопатия). Для этой стадии характерно многолетнее течение при полном отсутствии нарушения зрения.

Пролиферативная ДР (ПДР) развивается на фоне НПДР, когда окклюзия капилляров приводит к возникновению обширных зон ишемии и к нарушениям кровоснабжения сетчатки. Пролиферативные изменения сетчатки могут выражаться в двух вариантах. Первый — формирование новообразованных сосудов; второй — разрастание соединительной ткани. Обычно ПДР начинается с неоваскуляризации, за которой в дальнейшем может последовать формирование фиброзных разрастаний. Новообразованные сосуды могут расти над поверхностью ретины как горизонтально, так и вертикально — в сторону стекловидного тела. В последнем случае они могут вызвать отслоение задней гиалоидной мембраны стекловидного тела либо прорываются внутрь него, создавая риск кровоизлияний. Офтальмоскопически преретинальная неоваскуляризация видна как хаотичное или сетевидное разрастание тонких сосудов, анастомозирующих друг с другом. Она определяется гораздо раньше при проведении флуоресцентной ангиографии (ФАГ). Характерным свойством ново-

образованных сосудов является их патологическая проницаемость, что на ФАГ наглядно проявляется в ее начальных фазах [3, 4, 11].

Формирующаяся при пролиферативной стадии соединительная ткань распространяется по поверхности задней гиалоидной мембраны стекловидного тела, вызывая в дальнейшем ее частичную отслойку. Преретинальная неоваскуляризация может сформироваться в любом отделе глазного дна, но чаще она развивается по ходу ретинальных сосудов. Патогенез ее формирования заключается в выработке биохимических неоваскулярных факторов (представленных простагландинами и факторами роста сосудов) неперфузируемой ишемической зоной сетчатки. Считается, что вазопротрофирующий фактор оказывает действие лишь тогда, когда его количество достигает определенной критической величины. Существует также гипотеза выработки неоваскулярного фактора, заключающаяся в том, что толщина аваскулярно развивающейся сетчатки онтогенетически строго обусловлена. При ее утолщении (характерном для ДР тромбозе центральной вены сетчатки, ЦВС) ее снабжение кислородом лишь из хориокапилляров становится недостаточным, и включается пусковой механизм неоваскуляризации сетчатки. Непосредственно область макулы, как правило, не затрагивается неоваскуляризацией. Это обусловлено особенностями архитектоники сосудистого русла в данном отделе — плотность хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки под макулой настолько велика, что она в любых условиях продолжает снабжать эту область сетчатки кислородом. Именно поэтому область макулы не покрывается пролиферативной тканью.

Полная потеря зрения чаще всего связана с развитием пролиферативного процесса: кровоизлиянием в стекловидное тело, отслойкой сетчатки и развитием неоваскулярной глаукомы, возникающей из-за блокирования новообразованными сосудами оттока внутриглазной жидкости и приводящей к неконтролируемому повышению внутриглазного давления. Причем данные процессы могут долгое время происходить почти бессимптомно и незаметно для пациента, что приводит к значительному падению зрения, которое на поздних стадиях развития заболевания необратимо [3, 4, 11].

Диабетическая макулопатия по характеру течения подразделяется на экссудативную, ишемическую и тракционную формы.

Экссудативная форма встречается наиболее часто: формируются кольца твердых экссудатов, которые постепенно увеличиваются в сторону фовеолы. В целом твердые экссудаты — это отложения липидов, липопротеинов в сетчатке вследствие их пропотевания из сосудистой стенки. Они чаще проникают из ретинальных микроаневризм и капилляров. Высказано также предположение, что твердые экссудаты — продукт дегенерации клеток Мюллера, содержащих желтый пигмент. При отсутствии

лечения процесс прогрессирует с формированием новых твердых экссудатов при одновременном рассасывании старых, что приводит к необратимым изменениям пигментного эпителия.

Ишемическая макулопатия — наихудший прогноз в отношении центрального зрения. Встречается гораздо реже, чем экссудативный МО. Характерным ее признаком является отсутствие перфузии перифовеолярной зоны. На ФАГ перифовеолярные капилляры выглядят как бы обрубленными, их терминальная часть расширена.

Тракционный МО, как правило, возникает при посттравматических и воспалительных поражениях сетчатки, формируются витреоретинальные сращения в результате разрастания и сокращения фиброзной ткани. Вследствие этого стекловидное тело оказывает тракционное (тянущее) воздействие на сетчатку, таким образом, вызывая отек макулы, а иногда и отслоение или разрыв сетчатки [3, 4, 11].

Механизмы развития МО многообразны и в настоящее время изучены далеко не полностью. Основной патогенетический механизм, приводящий к повреждению эндотелия сосудов при СД, — хроническая гипергликемия, которая приводит к активации альдозоредуктазы, усилению неферментативного гликозилирования белков, изменению миоинозитол-фосфатидилинозитолового механизма, повышению активности протеинкиназы С, активации полиолового пути окисления глюкозы с образованием высокоосмотических соединений, активации конечных продуктов усиленного гликозилирования, усилению перекисного окисления липидов, накоплению свободных радикалов, что ведет к нарушению плотности межклеточных соединений, вызывая повышение сосудистой проницаемости [12–15]. При развитии диабетического МО (ДМО) основную роль играет также нарушение функций гематоофтальмического барьера. Хроническая гипергликемия становится пусковым моментом формирования отека [8, 9].

Повышенное содержание внутриклеточной глюкозы запускает полиоловый путь ее расщепления. В клетках пигментного эпителия, эндотелии сосудов и периваскулярных ретинальных астроцитах накапливаются конечные продукты метаболизма — сорбитол и фруктоза. Избыток сорбитола и других полиоловых соединений приводит к осмотическому отеку клеток и оказывает на них токсическое действие. Вследствие длительного интрацеллюлярного отека происходит постепенная гибель и разрушение клеток. В конечной стадии процесса накапливается внеклеточная жидкость, которая располагается в слое Генле и внутреннем ядерном слое сетчатки. Локализация отека отчасти обусловлена относительными барьерными свойствами внутреннего и внешнего плексиформных слоев сетчатой оболочки [9, 16, 17].

В настоящее время доказана важная роль стекловидного тела в возникновении МО. Изменяя свое анатомическое строение, задняя гиалоидная

мембрана препятствует физиологическому метаболизму сетчатки, тем самым вызывает и поддерживает отек макулы [7, 18, 19]. Однако самопроизвольная задняя отслойка стекловидного тела нормализует состояние витреомакулярной области, МО нередко исчезает. При спонтанной отслойке задней гиалоидной мембраны могут оставаться «мостики» плотно прикрепленного стекловидного тела в макулярной области, образуя тангенциальные тракции. Тракции со стороны стекловидного тела не только способствуют рецидивам кровоизлияний, активации пролиферативных процессов, но и обуславливают устойчивость МО к лазеркоагуляции и интравитреальному введению стероидов.

В последние годы особую роль в возникновении МО приписывают различным факторам роста. Способные проникать в ткани сетчатки, эти вещества активируют ангиогенез, что приводит к развитию классических патологических изменений развитой ДР и МО. Среди известных факторов роста сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является одним из наиболее значимых медиаторов повышенной проницаемости ретинальных сосудов [5, 7, 20], который также способствует ретинальной и хориоидальной неоваскуляризации [5, 7, 17, 19]. Повышенный синтез VEGF — результат внутрицитоплазматического отека и гипоксии глиальных клеток Мюллера, он способствует избирательному уменьшению содержания специфических белков окклюдина, кадгерина-5 и ZO-1. Эти протеины служат молекулярным субстратом плотных межэндотелиальных соединений и отвечают за регуляцию проницаемости гематоретинального барьера. Доказано, что другие факторы проницаемости сосудов действуют опосредованно, через VEGF [9, 18, 21].

Ключевым фактором ангиогенеза в норме и патологии принято считать именно VEGF [22]. В норме этот ростовой фактор поддерживает жизнеспособность сетчатки, обладает прямым антиапоптотическим действием на фоторецепторы, клетки Мюллера и ганглионарные клетки сетчатки. Он секретируется эндотелиальными клетками сосудов, астроцитами, клетками пигментного эпителия сетчатки и ганглиозными клетками и оказывает свои физиологические эффекты путем изменения проницаемости сосудов, ангиогенеза, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [22–25].

Семейство VEGF у человека включает факторы VEGF-A, -B, -C, -D, а также плацентарный фактор роста (PlGF). В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, экспрессируемый во многих стромальных и паренхиматозных клетках и циркулирующий в кровотоке. У больных СД с различной выраженностью ангиопатий зафиксировано повышение уровня VEGF-A в плазме крови и в моче [3, 26, 27].

Действуя ауто- и паракринным путем, VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников,

увеличивает сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации через усиление продукции оксида азота (NO). В последние годы показано, что VEGF обеспечивает выживание и структурную целостность ретинального пигментного эпителия [25], оказывает антинейродегенеративный эффект и препятствует апоптозу ретинальных клеток в условиях ишемии-реперфузии [22].

Молекулярные изоформы VEGF (VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) являются продуктами одного гена, образующимися в результате альтернативного сплайсинга мРНК. В гене VEGF выявлены полиморфные позиции -634, +936, -2578; обнаружены взаимосвязи вариантов нуклеотидов в этих позициях с риском развития ДР в разных этнических группах [27, 28]. По данным исследователей [28, 29], для больных СД 2-го типа свойственны комбинации гомозиготных вариантов VEGF2578CC, 936CC, генов интерлейкинов и матриксных металлопротеиназ: IL4590CC, IL6174GG, IL10592CC и 1082AA, TNFA 238GG, 308GG и 863CC, MMP-2 1306CC и MMP-9 1562CC. Особенности генотипа определяют нестабильный баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов и могут являться одной из причин сложных нарушений регуляции ангиогенеза при СД [27, 28].

Выяснение ведущей роли VEGF в развитии ретинальной неоваскуляризации послужило обоснованием попыток применения анти-VEGF препаратов в лечении МО [29].

В настоящее время также разработан ряд анти-VEGF препаратов, используемых для интравитреального введения, в результате применения которых снижается степень неоваскуляризации и проницаемости уже имеющихся сосудов, степень лейкостаза и опосредованной клеточной гиперfiltrации. Эффективность витрэктомии при рефрактерных формах МО также подтверждает роль стекловидного тела в их развитии.

Основными принципами лечения ДР и МО на современном этапе являются:

- своевременное обращение к офтальмологу;
- лечение основного заболевания, направленное на коррекцию метаболических нарушений;
- поддержание длительной и максимально стабильной компенсации СД;
- нормализация артериального давления;
- хирургическое лечение пораженной сетчатки;
- интравитреальное введение анти-VEGF и лазерная коагуляция.

Лазерная коагуляция долгое время считалась золотым стандартом лечения ПДР и отдельных видов ДМО [27, 30–33]. Однако, несмотря на то, что лазерная коагуляция предотвращает дальнейшую потерю зрения, она не способствует улучшению обменных процессов в сетчатке и не возвращает уже утраченное зрение. Кроме того, лазерной фотокоагуляции присущи свои осложнения, такие как фовеальные ожоги, дефекты поля зрения, ретинальный фиброз и обра-

зование рубцов [28]. Совокупность этих факторов послужила причиной для поиска новых современных методов терапии ДМО.

Терапия ДМО также включает интравитреальное введение имплантатов глюкокортикоидов. Оба метода не лишены осложнений и далеко не во всех случаях приводят к разрешению ДМО и улучшению остроты зрения. В последние годы в клиническую практику вошел новый метод лечения, основанный на локальном ингибировании VEGF [11, 34].

Роль VEGF и его рецепторов в механизме неоваскуляризации сетчатки. В норме VEGF присутствует в конъюнктиве, сетчатке и хориоидее [25, 31]. В сетчатке человека VEGF обнаружен в следующих слоях: в стенке сосудов, в слое ганглионарных клеток и по ходу их островков, в клетках внутреннего ядерного слоя (особенно в дистальной его части), в синаптических терминалях фоторецепторов и наружном плексиформном слое и в дистальной части по отношению к наружной пограничной мембране фоторецепторов, в базальной части пигментного эпителия сетчатки. VEGF регулирует развитие и рост новых сосудов в сетчатке.

Ангиогенез обязательно включает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток. Локальное расширение сосуда (вазодилатация) в ответ на повышение уровня NO приводит к увеличению проницаемости сосудистого эндотелия и выходу из сосудистого русла белков плазмы крови. Ангиогенные факторы (VEGF-A) диффундируют навстречу из очага воспаления и действуют на эндотелий, приводя к обособлению так называемых концевых клеток (от англ. tip cells). Эти клетки секретируют протеолитические ферменты, разрушающие окружающий матрикс. Они также секретируют ангиопоэтин-2, который ингибирует рецептор Tie2, что приводит к ослаблению межклеточных контактов [35–37]. В результате концевые клетки направленно мигрируют в зону воспаления по градиенту VEGF и других факторов. За ними следуют эндотелиальные клетки, которые создают ствол (от англ. stalk) образующегося капилляра. Они обладают меньшей подвижностью, чем концевые, но активно пролиферируют и удерживают межклеточные контакты, обеспечивая формирование трубкообразного ответвления и его связь с материнским сосудом [37, 38]. Матриксные протеиназы и активаторы плазминогена играют важную роль в деградации внеклеточного матрикса, освобождении связанных с ним цитокинов и активации миграции клеток. В частности, урокиназа участвует в активации локального протеолиза. Взаимодействуя с рецептором на поверхности эндотелиальных клеток, урокиназа стимулирует их миграцию и образование капиллярноподобных структур. Связывание урокиназы с рецептором приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем независимо от протеолитической активности урокиназы [39]. Аналогичным образом урокиназа стимулирует ми-

грацию гладкомышечных клеток, которые образуют внутренний слой стенки будущего сосуда [39]. Вместе с перицитами эти клетки обеспечивают стабилизацию и созревание сосуда. В регуляции активности этих клеток важную роль играют тромбоцитарный (PDGF-BB) и трансформирующий (TGF β) факторы роста [40]. Наконец, при участии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP) и ингибиторов активации плазминогена (PAI) эндотелиальные клетки формируют базальную мембрану образующегося сосуда.

Васкулогенез, в отличие от ангиогенеза, представляет собой процесс формирования кровеносных сосудов из прогениторных эндотелиальных клеток; он вносит существенный вклад в формирование новых сосудов и тесно связан с ангиогенезом [40]. Источником эндотелиальных клеток-предшественников считается костный мозг, из которого они рекрутируются в кровоток под влиянием факторов роста и цитокинов, образующихся в зоне ишемии и воспаления [41, 42]. Направленная миграция циркулирующих эндотелиальных предшественников является важным этапом в формировании новых сосудов в зоне повреждения [41, 42].

Таким образом, при неоваскуляризации новообразованные сосуды берут начало от уже существующих сосудов, растут к месту ишемии, где замещают поврежденные сосуды. При ретиальной неоваскуляризации новообразованные сосуды вначале разрастаются в слоях сетчатки, но затем они начинают прорастать в стекловидное тело. В результате уменьшения числа перицитов — клеток, окружающих эндотелий ретиальной сосудистой системы и обеспечивающих поддержание ее структуры и функционирования, увеличивается ломкость сосудов и сосудистой системы, что в свою очередь приводит к образованию просачиваний и кровоизлияний [41], вызывая дегенерацию стекловидного тела, фиброзирование, образование тракций и, как результат, отслойку сетчатки. Таким образом, чаще всего новообразованные сосуды являются причиной гемофтальма, а в последующем — тракционной отслойки сетчатки [28].

МО может снизить зрительные функции как путем механических повреждений слоев сетчатки, отвечающих за остроту зрения, так и путем функционального сокращения числа фоторецепторов и иных структур, обеспечивающих зрительные функции [11, 30].

Участие PlGF в патологическом ангиогенезе. Наряду с VEGF-A, PlGF также является инструментом, способствующим увеличению проницаемости сосудов [21, 40, 43, 44]. Существуют две изоформы PlGF, различающиеся наличием у PlGF-2 гепаринсвязывающегося домена. PlGF обеспечивает пролиферацию вневорсинчатого трофобласта. PlGF был впервые идентифицирован при нормальных условиях в человеческой плаценте, но он также экс-

прессируется и в других тканях, таких как капилляры и эндотелий пупочной вены, костный мозг, матка, НК-клетки и кератиноциты. PlGF также повышается при различных патологических состояниях, включая заживление ран и образование опухоли. По сравнению с VEGF роль PlGF в образовании новых сосудов менее понятна. В то время как VEGF-A является наиболее изученным проангиогенным фактором семейства VEGF, существует мнение, что PlGF также участвует в патологическом ангиогенезе [4]. Он может увеличивать продолжительность жизни, рост и миграцию эндотелиальных клеток *in vitro*, содействовать образованию сосудов на некоторых моделях *in vivo*. Активность PlGF может проявляться при прямом взаимодействии фактора с VEGF-R1. Было сделано предположение, что VEGF-R1 действует как резервуар для VEGF и что PlGF, связываясь с рецептором, замещает VEGF, высвобождая его для активации VEGF-R2. PlGF может синергично усиливать VEGF-индуцированный ангиогенез и проницаемость сосудов. Совместно с VEGF PlGF индуцирует развитие сосудистых аномалий и изменений сетчатки, происходящих на ранних стадиях ДР: разрыв плотных межклеточных контактов, разрушение гематоретинального барьера, субретиальное скопление жидкости [27, 28, 45].

PlGF обнаруживает в 42–46 % гомологию с VEGF-A, а также обладает теми же топологическими свойствами. Примечательно, что PlGF и VEGF-A одинаково связываются с рецептором VEGF-R1, причем PlGF демонстрирует более высокую аффинность к рецептору по сравнению VEGF-A (PlGF не способен связываться с VEGF-R2) [27, 28].

При повышенных уровнях PlGF, а равно и VEGF-A, через VEGF-R1 стимулируется миграция моноцитов/макрофагов костного мозга к очагам воспаления, значительно ускоряя патологический ангиогенез [27, 28].

Анти-VEGF препараты. Наиболее обоснованным способом применения антиангиогенных препаратов для лечения заболеваний сетчатки в настоящее время считается их непосредственное введение в стекловидное тело. Разработано несколько ингибиторов VEGF, пригодных для интравитреального введения [27, 46]. Различия между ними касаются технологии получения, структуры и специфичности в отношении различных изоформ VEGF. В клинических испытаниях 2–3-й фазы продемонстрирована эффективность применения пегаптаниба, бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта при ДМО. Использование анти-VEGF терапии в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки уменьшает выраженность отека макулы и повышает остроту зрения [18, 29, 33, 34].

Современное развитие анти-VEGF терапии идет в сторону синтеза препаратов, позволяющих ингибировать все большее число факторов ангиогенеза. Первым анти-VEGF препаратом был пегаптаниб,

пегелированный олигонуклеотид, специфичный к VEGF₁₆₅. Ввиду низкой эффективности в большинстве стран он так и не был зарегистрирован. Позже появился бевацизумаб (моноклональное гуманизованное мышинное антитело, не зарегистрировано для применения в офтальмологии) и ранибизумаб (фрагмент вышеуказанного антитела). Оба препарата связывают все изоформы VEGF-A [3, 4, 10, 27].

Препарат Афлиберцепт («ловушка VEGF») является рекомбинантным человеческим гибридным белком, который состоит из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF — 1 (VEGF-R1) и 2 (VEGF-R2), соединенных Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1). Афлиберцепт, в отличие от других анти-VEGF препаратов, связывает не только все изоформы VEGF-A, но и PlGF, и VEGF-B [3, 4, 10, 27, 45, 47].

В лечении ДМО на сегодняшний день лазерная коагуляция сетчатки рассматривается лишь в качестве исторического стандарта лечения ДМО. В отличие от лазерной коагуляции, применение ингибиторов VEGF доказало свою эффективность не только в улучшении анатомических показателей, но и в восстановлении зрения. Таким образом, ингибиторы VEGF являются предпочтительным вариантом лечения ДМО для большинства пациентов [9, 29, 48].

Клинические исследования анти-VEGF препаратов в лечении ДМО. Первым прямым сравнительным исследованием эффективности и безопасности афлиберцепта, ранибизумаба и бевацизумаба, целью которого была оценка эффективности интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов в лечении ДМО, является протокол T, проведенный независимой группой исследователей DRCR.net [30, 49]. До получения результатов данного исследования эффективность и безопасность этих препаратов в прямом сравнении не изучались. Получены следующие результаты: к концу первого года исследования среднее улучшение остроты зрения (ОЗ) в группе афлиберцепта было статистически значимо выше, чем в группах терапии бевацизумабом и ранибизумабом (+13,3, +9,7, +11,2 буквы по шкале ETDRS). При этом превосходство афлиберцепта отмечалось уже на 4-й неделе. У пациентов с исходно худшими значениями ОЗ (20/50 и ниже по таблице Снеллена) к концу первого года лечения в группе афлиберцепта среднее улучшение ОЗ было статистически значимо выше по сравнению с двумя другими вышеуказанными препаратами (+18,9, +11,8, +14,2 буквы по шкале ETDRS). К концу 2-го года терапии все препараты продемонстрировали сохранение достигнутой ОЗ (+12,8, +10,0, +12,3). В группе пациентов с исходно более низкой ОЗ афлиберцепт продемонстрировал значимое увеличение средней ОЗ на протяжении двух лет (+17,1, +12,1, +13,6) согласно показателю AUC (площадь под кривой), косвенно отражающему качество жизни пациента. Следует отметить также, что за 2 года исследования в группе афлиберцепта было

проведено меньшее количество сеансов лазеркоагуляции, чем в группах бевацизумаба и ранибизумаба (41, 64 и 52 % соответственно) [3, 4, 10, 27, 30, 49, 50].

Однако применение анти-VEGF терапии включает ряд офтальмологических осложнений, таких как эндофтальмит, повышение внутриглазного давления, повреждение хрусталика и отслойка сетчатки. Частота этих осложнений, по данным большинства исследований, не превышает 1–1,5 случая на 100 пациентов в год [27].

Помимо побочных эффектов самой интравитреальной инъекции, существуют другие потенциальные нежелательные эффекты, появление которых объясняется подавлением действия VEGF. Образованный ретинальными пигментными клетками VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров [22] и обладает нейропротективным эффектом при ишемии сетчатки [51]. Интересно, что, если в качестве ингибитора VEGF применялся пегаптанб, который не связывается с VEGF₁₂₀ (соответствует VEGF₁₂₁ у человека), не происходило уменьшения числа ретинальных ганглиозных клеток [29, 38, 51]. Другие авторы не обнаружили при интравитреальном применении бевацизумаба (блокирующего все известные формы VEGF) какого-либо токсического действия на ретинальные ганглиозные клетки [51]. Однако необходимо отметить, что, хотя до настоящего времени не получено доказательств повреждающего действия на сетчатку, выявляемого при световой микроскопии, митохондриальное разрушение во внутреннем сегменте фоторецепторов (выявленное при электронной микроскопии) и усиление апоптоза обнаружены в эксперименте на крысиных глазах после интравитреального введения бевацизумаба [51]. Разработка ингибиторов VEGF, которые блокируют его патологические эффекты и одновременно сохраняют нейропротективное действие, продолжается, и это может стать значимым прорывом в обеспечении безопасности новых лекарств [52].

Современное понимание патогенеза ДМО и обширный мировой опыт его лечения привели к тому, что интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF стали терапией первой линии для лечения этого состояния, отодвинув на второй план лазеркоагуляцию сетчатки, терапию стероидами и витреоретинальную хирургию [27, 48, 53, 54]. Однако опыт применения анти-VEGF препаратов у пациентов с ДМО показал, что некоторые больные могут быть недостаточно восприимчивы к такой терапии [3]. Резистентность позволяет предположить, что патогенез ДМО может зависеть и от иных физиологических механизмов, в большей или меньшей степени связанных с VEGF. Выше уже было сказано, что хроническое субклиническое воспаление наряду с факторами ангиогенеза является одной из возможных причин ДМО, но при этом остается неясным, является ли вызванный чрезмерной продукцией VEGF ангиогенез причиной или следствием воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VEGF играет важную роль в сложном взаимодействии между различными клетками тканей глаза. В условиях выраженной ишемии VEGF способствует неоваскуляризации и повышенной проницаемости ретинальных сосудов, что, как правило, приводит к развитию МО, гемофтальма и нередко — к тракционной отслойке сетчатки. VEGF и PlGF запускают процессы, которым отводится ведущая роль в развитии ДР и ДМО. Значительное число рандомизированных клинических исследований говорит о положительном эффекте применения антиангиогенной терапии. Так, в настоящее время данные препараты зарегистрированы в большинстве стран мира. Последним из препаратов в России был зарегистрирован афлиберцепт. Несмотря на высокую эффективность терапии препаратами, блокирующими VEGF, их применение имеет ряд недостатков, главным из которых является необходимость повторных инъекций. Дальнейшие перспективы разработки препаратов для лечения ДР и ДМО связаны с более детальным изучением их воздействия на факторы, патогенетически обуславливающие развитие заболевания.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. *Амиров А.Н., Абдулаева Э.А., Минхузина Э.Л.* Диабетический макулярный отек: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение. Казанский медицинский журнал. 2015; 1 (96): 70–6.
2. *Amirov A.N., Abdulaeva E.A., Minhuzina E.L.* Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment. Kazan Medical Journal. 2015; 1 (96): 70–6. doi: <http://dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-070> (in Russian).
3. *Murakami T., Yoshimura N.* Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. J Diabetes Res. 2013; 920713. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/920713>.
4. *Бездетко П.А.* Лекарственная терапия диабетической ретинопатии на этапах ее развития (проблемы, сомнения, решения). Офтальмология Восточная Европа. Профессиональные издания (Минск). 2016; 1 (28): 109–23.
5. *Bezdetko P.A.* Drug therapy of diabetic retinopathy at the stages of its development (problems, doubts, decisions). Ophthalmology Eastern Europe. Professional publications (Minsk). 2016; 1 (28): 109–23 (in Russian).
6. *Величко П.Б., Османов Э.М.* Современные методические подходы к лечению диабетической ретинопатии. Вестник Тамбовского университета. 2013; 6 (18): 3248–9.
7. *Velichko P.V., Osmanov E.M.* Modern methodical approaches of diabetic retinopathy treatment. Vestnik Tambovskogo universiteta. 2013; 6 (18): 3248–9.
8. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями, 2007–2012 годы». Москва; 2012.
9. *Dedov I.I., Shestakova M.V.* The results of the implementation of the subprogram “Diabetes mellitus” of the Federal Target Program “Prevention and control of socially significant diseases 2007–2012”. Moscow; 2012 (in Russian).
10. *Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н. и др.* Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки у больных сахарным диабетом (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге). Офтальмологические ведомости. 2009; 4 (2): 13–8.
11. *Shadrichev F.E., Astakhov Yu.S., Grigor'eva N.N., et al.* Epidemiological aspects of retinal lesion in patients with diabetes mellitus (results of screening for diabetic retinopathy in St. Petersburg). Oftal'mologicheskie ведомosti. 2009; 4 (2): 13–8 (in Russian).
12. *Измайлов А.С., Балашевич Л.И.* Диабетическая ретинопатия. Глазные проявления диабета. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2004: 123–213.
13. *Izmaylov A.S., Balashevich L.I.* Diabetic retinopathy. Ophthalmic manifestations of diabetes. St. Petersburg: SPBMAPO; 2004: 123–213 (in Russian).
14. *Чиж Л.В.* Диабетический макулярный отек (обзор литературы). Офтальмохирургия и терапия. 2004; 4 (3): 47–54.
15. *Chizh L.V.* Diabetic macular edema (literature review). Oftal'mokhirurgiya i terapiya. 2004; 4 (3): 47–54 (in Russian).
16. *Балашевич Л.И., Измайлов А.С.* Диабетическая офтальмопатия. Санкт-Петербург: Человек; 2012.
17. *Balashevich L.I., Izmaylov A.S.* Diabetic oculopathy. Saint Petersburg: Chelovek; 2012 (in Russian).
18. *Величко П.В.* Комплексное лечение диабетического макулярного отека. Вестник Тамбовского государственного университета. 2014; 14 (19): 1097–101.
19. *Velichko P.V.* Complex treatment of diabetic macular edema. Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 14 (19): 1097–101 (in Russian).
20. *Шулькин А.В., Колесников А.В., Баренина О.И., Никифоров А.А.* Генетические маркеры развития диабетической ретинопатии. Фундаментальные исследования. 2014; 4 (2): 411–4.
21. *Schulkin A.V., Kolesnikov A.V., Barenina O.I., Nikiforov A.A.* Genetic markers for the development of diabetic retinopathy. Fundamental'nye issledovaniya. 2014; 4 (2): 411–4 (in Russian).
22. *Bressler N.M., Edwards A.R., Antoszyk A.N., et al.* Diabetic retinopathy clinical research network. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 2008; 5 (145): 894–901.
23. *Deák G.G., Bolz M., Ritter M., et al.* Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 12 (51): 6710–4. doi: [10.1167/iovs.09-5064](https://doi.org/10.1167/iovs.09-5064).
24. *Hirai F.E., Knudtson M.D., Klein B.E., Klein R.* Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. Am. J. Ophthalmol. 2008; 145: 700–6. doi: [10.1016/j.ajo.2007.11.019](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.11.019).
25. *Marta V., Ciudín A., Hernández C., Simó R.* Neurodegeneration: an early event of diabetic retinopathy. World J. Diabetes. 2010; 2 (1): 57–64. doi: [10.4239/wjd.v1.i2.57](https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i2.57).
26. *Bhagat N., Grigorian R.A., Tutela A., Zarbin M.A.* Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol. 2009; 1 (54): 1–32. doi: [10.1016/j.survophthal.2008.10.001](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001).
27. *Noda K., Ishida S.* Role of chronic inflammation in diabetic retinopathy. Inflammation and Regeneration. 2013; 5 (33): 230–7. <https://doi.org/10.2492/inflammregen.33.230>.
28. *Singh A., Stewart J.M.* Pathophysiology of diabetic macular edema. Int. Ophthalmol. Clin. 2009; 2 (49): 1–11. doi: [10.1097/IIO.0b013e31819fd164](https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31819fd164).
29. *Яблокова Н.В., Гойдин А.П., Крылова И.А. и др.* Консервативное лечение диабетического макулярного отека. Практическая медицина. 2012; 4 (59): 156–8.
30. *Yablokova N.V., Goidin A.P., Krylova I.A., et al.* Conservative treatment of diabetic macular edema. Prakticheskaya meditsina. 2012; 4 (59): 156–8 (in Russian).
31. *Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y.* Diabetic retinopathy. Lancet. 2010; 376: 124–36. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3).
32. *Sakata K., Funatsu H., Harino S., et al.* Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007; 114 (11): 2061–9. doi: [10.1016/j.ophtha.2007.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.003).
33. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr. Rev. 2004; 25: 581–611. doi: [10.1210/er.2003-0027](https://doi.org/10.1210/er.2003-0027).
34. *Li Y., Zhang F., Nagai N., et al.* VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. J. Clin. Invest. 2008; 3 (118): 913–23. doi: [10.1172/JCI33673](https://doi.org/10.1172/JCI33673).
35. *Funatsu H., Yamashita H., Nakamura S., et al.* Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2006; 2 (113): 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.030>.
36. *Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных В.В., Тян Н.В.* Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2013; 4: 111–5.
37. *Konenkov V.I., Klimontov V.V., Chernykh V.V., Tjan N.V., et al.* Angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy: perspectives of anti-VEGF therapy (literature review). Oftal'mokhirurgiya. 2013; 4: 111–5 (in Russian).
38. *Kowalczyk L., Touchard E., Omri S., et al.* Placental growth factor contributes to micro-vascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. PLoS One. 2011; 6 (3): e17462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017462>.
39. *Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных В.В., Тян Н.В.* Анти-VEGF-препараты в лечении диабетического макулярного отека. Офтальмология. Сахарный диабет. 2013; 4 (4): 78–84.
40. *Konenkov V.I., Klimontov V.V., Chernykh V.V., Tjan N.V.* Anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular edema. Ophthalmology. Diabetes. 2013; 4 (4): 78–84. doi: [10.14341/DM2013478-84](https://doi.org/10.14341/DM2013478-84) (in Russian).
41. *Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И. и др.* Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 12 (187): 244–9.
42. *Korchagina A.A., Shein S.A., Gurina O.I., et al.* Role of VEGFR receptors in neoplastic angiogenesis and the perspective of therapy of brain tumors. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015; 12 (187): 244–9 (in Russian).
43. *Stewart M.W.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. Expert Rev Clin. Pharmacol. 2014; 7 (2): 167–180. doi: [10.1586/17512433.2014.884458](https://doi.org/10.1586/17512433.2014.884458).
44. *Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., et al.* Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. N. Engl. J. Med. 2015; 372 (13): 1193–203. doi: [10.1056/NEJMoa1414264](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264).
45. *Boyer D.S., Hopkins J.J., Sorof J., Ehrlich J.S.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2013; 4 (6): 151–69. doi: [10.1177/2042018813512360](https://doi.org/10.1177/2042018813512360).

32. Трахтенберг Ю.А., Аметов А.С., Демидова Т.Ю. и др. Антиоксидантная терапия неproлиферативной диабетической ретинопатии. *Врач*. 2006; 11: 15–8.
Trakhtenberg Yu.A., Ametov A.S., Demidova T.Yu., et al. Antioxidant therapy of nonproliferative diabetic retinopathy. *Vrach*. 2006; 11: 15–8 (in Russian).
33. Шадричев Ф.Е., Шклярков Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование антиVEGF-терапии в лечении диабетического макулярного отека. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 1 (IV): 83–93.
Shadrachev F.E., Shklyarov E.B., Grigoryeva N.N. Use of anti-VEGF therapy in the treatment of diabetic macular edema. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011; 1 (IV): 83–93 (in Russian).
34. Lotery A.J. Long-term therapies for diabetic macular edema. *European Ophthalmic Review*. 2012; 4 (6): 236–41. doi: <http://doi.org/10.17925/EOR.2012.06.04.236>.
35. Blanco R., Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2013; 1 (3): 1–19. doi: [10.1101/cshperspect.a006569](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006569).
36. Campochiaro P. Ocular neovascularization. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2013; 91 (3 Mar.): 311–21. doi: [10.1007/s00109-013-0993-5](https://doi.org/10.1007/s00109-013-0993-5).
37. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2002; 1 (133): 70–7.
38. Kwak N., Okamoto N., Wood J.M., Campochiaro P.A. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 10 (41): 3158–64.
39. Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Стамбольский Д.В. и др. Протеолитически неактивные рекомбинантные формы урокиназы подавляют миграцию эндотелиальных клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 12 (156): 715–9.
Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Stambol'skij D.V., et al. Proteolytic inactive recombinant forms of urokinase inhibit the migration of endothelial cells. *Bulleten' Experimental'noj Biologii i Meditsiny*. 2013; 12 (156): 715–9 (in Russian).
40. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*. 2008; 4 (41): 278–86.
41. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. (Lond)*. 2005; 3 (109): 227–41.
42. Tobe T., Okamoto N., Vinore M.A., et al. Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1998; 39 (1): 180–8.
43. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp. Mol. Med*. 2012; 1 (44): 1–9. doi: [10.3858/emmm.2012.44.1.025](https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.1.025).
44. Miyamoto N., de Kozak Y., Jeanny J.C., et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. 2007; 2 (50): 461–70. doi: [10.1007/s00125-006-0539-2](https://doi.org/10.1007/s00125-006-0539-2).
45. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012; 15 (2): 171–85. doi: [10.1007/s10456-011-9249-6](https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6).
46. Тихонович М.В., Иоилева Е.Э. Роль эндотелиального фактора роста сосудов в физиологии сетчатки. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12 (187): 244–9.
Tikhonovich M.V., Ioileva E.E. Role of Endothelial Vascular Growth Factor in retinal physiology. *Vestnik Orenburgskogo universiteta*. 2015; 12 (187): 244–9 (in Russian).
47. Rudge J.S., Holash J., Hylton D., et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007 Nov 20; 104 (47): 18363. doi: [10.1073/pnas.0708865104](https://doi.org/10.1073/pnas.0708865104).
48. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F., et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237 (4): 185–222. doi: [10.1159/000458539](https://doi.org/10.1159/000458539).
49. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1351–9. doi: [10.1016/j.ophtha.2016.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022).
50. Jampol L., Glassman A., Bressler N., Wells J., Ayala A. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology*. 2016; 134 (12): 1429. doi: [10.1001/jamaophthalmol.2016.3698](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.3698).
51. Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Смирнова О.М. и др. АнтиVEGF-препараты для лечения диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2009; (3): 53–7.
Kuz'min A.G., Lipatov D.V., Smirnova O.M., et al. Anti-VEGF drugs for the treatment of diabetic retinopathy. *Oftal'mologija*. 2009; (3): 53–7 (in Russian).
52. Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М. Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Качественная клиническая практика*. 2017; 4: 17–30.
Cheberda A.E., Belousov D.Yu., Shishkin M.M. Pharmacoeconomic analysis of the use of ranibizumab and aflibercept for the treatment of patients with diabetic macular edema. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. 2017; 4: 17–30. doi: [10.24411/2588-0519-2017-00026](https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00026) (in Russian).
53. Louissaint A., Rao S., Leventhal C., Goldman S.A. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*. 2002; 6 (34): 945–60.
54. Zehetner C., Kirchmair R., Huber S., Kralinger M.T., Kieselbach G.F. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol*. 2013; 97 (4): 454–9. doi: [10.1136/bjophthalmol-2012-302451](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302451).

Поступила: 19.03.2018

The role of vascular growth factors in diabetic retinopathy and macular edema development

A.G. Iskhakova — medical doctor-researcher¹,

A.V. Zolotarev — Dr. Med. Sci, Professor, director¹

D.A. Viktorov — Cand. Med. Sci, head of research laboratory²

A.N. Toropovsky — Cand. Med. Sci, CEO³

A.G. Nikitin — Cand. Biol. Sci, head of the laboratory of genetics⁴

¹Research Institute of Eye Diseases, Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

²GeNext LLC, 9, 44-yj Inzhenernyj proezd, Ulyanovsk, 432072, Russia

³TestGene LLC, 9, 44-yj Inzhenernyj proezd, Ulyanovsk, 432072, Russia

⁴Federal scientific and clinical Centre of Federal Medical and Biological Agency of Russia, 28, Orekhovjy bulvar, Moscow, 115682, Russia
iag163@mail.ru

The paper discusses the key role of VEGF and PlGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy and macular edema and describes the mechanisms of retinal neovascularization under the influence of these factors. An overview of treatment methods of retinopathy and macular edema is given, with a focus on anti-VEGF therapy. Anti-VEGF drugs are listed and compared, taking account of the results of their clinical trials.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, diabetes mellitus, endothelial vascular growth factor (VEGF), placenta growth factor (PlGF).

For citation: Iskhakova A.G., Zolotarev A.V., Viktorov D.A., Toropovsky A.N., Nikitin A.G. The role of vascular growth factors in diabetic retinopathy and macular edema development. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (2): 62–9. doi: [10.21516/2072-0076-2018-11-2-62-69](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-62-69) (In Russian).

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Исхакова Альфия Гумяровна
E-mail: iag163@mail.ru