



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.4.015>



Медведева Л.М. ✉, Королькова Н.К., Яроцкая Н.Н.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Содержание некоторых ростовых факторов и биологически активных веществ в сыворотке крови пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Медведева Л.М. – отбор пациентов, клиническое обследование, написание текста статьи, статистическая обработка данных; Королькова Н.К. – редактирование текста, научный руководитель; Яроцкая Н.Н. – выполнение лабораторной части исследования, ИФА.

Подана: 16.09.2024

Принята: 11.11.2024

Контакты: medvedevaluda@bk.ru

Резюме

Цель. Определить в сыворотке крови пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и без нее уровень следующих биологически активных веществ: PGF, PDGF C, VTN, PEDF, IGF-2, AFGF/FGF 1, bFGF/FGF 2, MMP 17, FBLN1, TGF- β 1.

Материалы и методы. В исследование были включены 170 человек, исследуемую группу (пациенты с возрастной макулярной дегенерацией) составили 110 человек, а группу сравнения (пациенты без возрастной макулярной дегенерации) – 60 человек. Всем пациентам была проведена визометрия, биомикроскопия с осмотром глазного дна, оптическая когерентная томография; у всех их была взята венозная кровь, из которой выделена сыворотка. У 163 пациентов методом иммуноферментного анализа был определен TGF- β 1, из них 103 человека – это исследуемая группа, 60 человек – группа сравнения. У 80 исследуемых также методом иммуноферментного анализа были определены PGF, PDGF C, VTN, PEDF, IGF-2, AFGF/FGF 1, bFGF/FGF 2, MMP 17, FBLN1. Из них 60 человек были включены в исследуемую группу, а 20 человек – в группу сравнения.

Результаты. Выявлено, что статистически значимо различаются исследуемая группа и группа сравнения по уровню MMP 17 ($U=393,5$; $p=0,022$) – в исследуемой группе этот показатель ниже, и PEDF ($U=487$; $p=0,021$) – в исследуемой группе этот показатель выше. Имеется тенденция, близкая к статистически значимой, у следующих показателей: TGF- β 1 ($U=2592$; $p=0,087$), PGF ($U=450$; $p=0,097$), FBLN1 ($U=486$; $p=0,077$).

Заключение. MMP 17 (влияет на ангиогенез и участвует в разрушении внеклеточного матрикса), PEDF (антиангиогенный фактор) могут быть взаимосвязаны. Возможно, влияют на течение возрастной макулярной дегенерации: TGF- β 1 (контроль иммунной системы), PGF (связь с ангиогенезом), FBLN1 (взаимодействует с компонентами внеклеточного матрикса, фибриногеном). Чем больше данных будет получено о составе сыворотки крови пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, межгенных и межбелковых взаимодействиях, тем лучше можно будет адаптировать терапию к выявленным фенотипам. Персонализированная терапия должна быть основана на включении всей доступной информации о пациенте (данных офтальмологического

осмотра, генетических аспектов, сведений о составе сыворотки крови и общем состоянии).

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, факторы роста, патогенез, PEDF, цитокины

Miadzvedzeva L. ✉, Korolkova N., Yarotskaya N.
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

The Content of Some Growth Factors and Biologically Active Substances in the Blood Serum of Patients with Age-Related Macular Degeneration

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Miadzvedzeva L. – patient selection, clinical examination, writing the article, statistical data processing; Korolkova N. – text editing, scientific supervisor; Yarotskaya N. – implementation of the laboratory part of the study, ELISA.

Submitted: 16.09.2024

Accepted: 11.11.2024

Contacts: medvedevaluda@bk.ru

Abstract

Purpose. To determine the level of the following biologically active substances in the blood serum of patients with and without age-related macular degeneration: PGF, PDGF C, VTN, PEDF, IGF-2, AFGF/FGF 1, bFGF/FGF 2, MMP 17, FBLN1, TGF- β 1.

Materials and methods. The study included 170 people, the study group (patients with age-related macular degeneration) consisted of 110 people, and the comparison group (patients without age-related macular degeneration) – 60 people. All patients underwent visometry, biomicroscopy with fundus examination, optical coherence tomography; venous blood was taken from all of them, from which serum was isolated. In 163 patients, TGF- β 1 was determined by the enzyme immunoassay method, of which 103 people were in the study group, 60 people were in the comparison group. In 80 subjects, PGF, PDGF C, VTN, PEDF, IGF-2, AFGF/FGF 1, bFGF/FGF 2, MMP 17, FBLN1 were also determined by the enzyme immunoassay method. Of these, 60 people were included in the study group, and 20 people in the comparison group.

Results. It was revealed that the study group and the comparison group statistically significantly differed in the level of MMP 17 ($U=393.5$; $p=0.022$) – in the study group this indicator is lower, and PEDF ($U=487$; $p=0.021$) – in the study group this indicator is higher. There is a tendency close to statistically significant for the following parameters: TGF- β 1 ($U=2592$; $p=0.087$), PGF ($U=450$; $p=0.097$), FBLN1 ($U=486$; $p=0.077$).

Conclusion. MMP 17 (affects angiogenesis and is involved in the destruction of the extracellular matrix), PEDF (antiangiogenic factor) may be interconnected. Possibly, the following parameters affect the course of age-related macular degeneration: TGF- β 1 (immune system control), PGF (association with angiogenesis), FBLN1 (interacts with extracellular matrix components, fibrinogen). The more data is obtained on the composition of the blood serum of patients with age-related macular degeneration,



intergenic and interprotein interactions, the better it will be possible to take into account and adapt the therapy to the identified phenotypes. Personalized therapy should be based on the inclusion of all available information about the patient (ophthalmological examination data, genetic aspects, information on the composition of the blood serum and general condition).

Keywords: age-related macular degeneration, growth factors, pathogenesis, PEDF, cytokines

■ ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной зоны сетчатки, возникающее у людей старше 50 лет, с поздним выявлением, приводящее к слабовидению и инвалидности вследствие потери центрального зрения. Патогенез и этиология данного заболевания до конца не изучены, а распространенность продолжает расти. Прогнозируется, что в результате глобального старения населения в 2020-х гг. количество больных ВМД на планете составит 196 млн человек, а к 2040 г. достигнет 288 млн [1, с. 113]. Имеющееся патогенетическое лечение «влажной» формы заболевания – это, безусловно, прорыв, но оно дорого стоит, не имеет альтернативы, показано не во всех случаях и не всегда достаточно эффективно. Поэтому по-прежнему актуально изучение этиологии и патогенеза данного заболевания, что может способствовать поискам нового, эффективного альтернативного лечения.

Среди факторов риска ВМД – возраст старше 50 лет, генетическая предрасположенность (мутации некоторых генов: CFH, ARMS 2, HTRA 1 и др.) [2, с. 4493], сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия), курение, дислипидемия. Основными известными звеньями патогенеза ВМД являются: процессы старения клеток сетчатки (уменьшение меланосом, увеличение липофусцина, уменьшение количества митохондрий в клетках ретинального пигментного эпителия и др.), дистрофические изменения в межклеточном матриксе, развитие иммунного воспаления, активация альтернативного пути комплемента [2, с. 4487], окислительный стресс, нарушение липидного обмена, патологический ангиогенез (но это не специфический, как и многие другие, а лишь типовой процесс, являющийся результатом гипоксии) [3, с. 215]. Имеется большое количество работ, в которых исследовалось содержание в сыворотке крови и связь с ВМД факторов роста, цитокинов и других биологически активных веществ, возможно, играющих определенную роль в развитии и прогрессировании заболевания, его исходе, переходе одной формы в другую, а также влияющих на лечение. Предпосылкой к более детальному изучению и проведению данного исследования стало то, что пациенты с ВМД доминируют в структуре патологии сетчатки, имеются многочисленные исследования патогенеза, но данные порой противоречивы и не дают полной картины. Множество исследований проводилось и проводится касательно VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов). Различия в составе генетических комбинаций провоспалительных цитокинов, факторов роста и молекул адгезии могут сопровождать индивидуальную чувствительность пациентов к анти-VEGF-терапии. Активация синтеза VEGF – одно из ключевых, но не первичных звеньев сосудистой пролиферации.

И одного только повышения VEGF недостаточно для развития субретинальной неоваскуляризации. В искусственных условиях было выявлено, что при значительном повышении уровня VEGF происходит лишь увеличение сосудистой сети только в самой хориоиде, и эти сосуды не проникают через мембрану Бруха (Schwesinger et al., 2001). Интересно, что этот фактор роста возрастает в сыворотке крови и является одним из маркеров таких состояний, как эндотелиопатия и POEMS-синдром (паранеопластический синдром, возникающий при плазмоклеточных опухолях) [4, с. 105].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить в сыворотке крови пациентов с ВМД и без нее уровень следующих биологически активных веществ: PGF (Placental Growth Factor, плацентарного фактора роста), PDGF C (Platelet Derived Growth Factor C, тромбоцитарного фактора роста C), VTN (Vitronectin, витронектина), PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor, фактора пигментного эпителия), IGF-2 (Insulin Like Growth Factor 2, инсулиноподобного фактора роста 2), AFGF/FGF 1 (Acidic Fibroblast Growth Factor 1, кислотного фактора роста фибробластов 1), bFGF/FGF 2 (Basic Fibroblast Growth Factor 2, основного фактора роста фибробластов 2), MMP 17 (Matrix metalloproteinase 17, матриксной металлопротеиназы 17), FBLN1 (Fibulin 1, фибулина 1), TGF- β 1 (Transforming Growth Factor β 1, трансформирующего фактора роста β 1).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 170 человек, исследуемую группу (пациенты с ВМД) составили 110 человек, а группу сравнения (пациенты без ВМД) – 60 человек. Для распределения по группам всем пациентам была проведена визометрия с определением максимальной скорректированной остроты зрения, биомикроскопия с осмотром глазного дна при помощи высокодигитрильных линз, оптическая когерентная томография (ОКТ). У всех исследуемых была взята венозная кровь, выделена сыворотка методом центрифугирования. У 163 обследуемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) (использовались наборы для ИФА ELISA Kit) был определен TGF- β 1, из них 103 человека – это исследуемая группа (женщины составили 68%, мужчины – 33%), средний возраст 71,8 года; 60 человек – группа сравнения (женщины – 62%, мужчины – 38%), средний возраст 70,1 года. У 80 обследуемых также методом ИФА были определены PGF, PDGF C, VTN, PEDF, IGF-2, AFGF/FGF 1, bFGF/FGF 2, MMP 17, FBLN1. Из них 60 человек были включены в исследуемую группу (70% женщин и 30% мужчин), средний возраст составил 71 год, а 20 человек – в группу сравнения (70% женщин и 30% мужчин), средний возраст 71,2 года. Таким образом, группы были сопоставимы по полу и возрасту. Для проведения исследования ИФА использовалась сыворотка венозной крови из локтевой вены, полученная при помощи одноразового шприца 20 мл. Количество крови для ИФА составило 8 мл. ИФА – лабораторный метод, который используется для качественного или количественного определения веществ в низких и очень низких концентрациях. Данный метод позволяет идентифицировать такие биологически активные вещества в организме человека, как гормоны, ферменты, нейропептиды, продукты иммунной системы, цитокины и др. Метод ИФА имеет ряд преимуществ: высокочувствителен, специфичен, точен, стандартизован (оценка реакции проводится автоматически), является экспресс-методом и не требует специальных условий в лаборатории, для работы необходимы

микрообъемы материала. Выполняется методика на доступном оборудовании. Кровь хранилась не более 24 часов с момента забора при температуре от +2 до +8 °С. Сыворотка крови была отделена от эритроцитов центрифугированием (10 мин при 3000 об/мин). Хранение сыворотки осуществлялось ее замораживанием при –20 °С.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использовались непараметрические методы статистической обработки данных, в частности, U-критерий Манна – Уитни, так как элементы выборки не подчиняются закону нормального частотного распределения: в исследуемой группе и группе сравнения мода, медиана и среднее значение не равны. Результаты статистической обработки данных представлены в таблице.

В результате исследования выявлено, что статистически значимо различаются исследуемая группа и группа сравнения по уровню MMP 17 (U=393,5; p=0,022) – в исследуемой группе этот показатель ниже, и PEDF (U=487; p=0,021) – в исследуемой группе этот показатель выше. Имеется тенденция, близкая к статистически значимой, у следующих показателей: TGF-β1 (U=2592; p=0,087), PGF (U=450; p=0,097), FBLN1 (U=486; p=0,077). Остальные показатели (IGF-2, AFGF/FGF 1, bFGF/FGF 2, PDGF C, VTN) в исследуемой группе и группе сравнения статистически значимо не различались.

Ниже приведены основные изученные свойства и краткая характеристика определяемых биологически активных веществ, цитокинов и факторов роста для понимания того, какую они могут играть роль в развитии и течении ВМД.

Сравнение лабораторных показателей сыворотки крови обследованных пациентов
Comparison of Laboratory Parameters of Blood Serum of Examined Patients

Показатель, ед. изм.	Исследуемая группа N Me [LQ; UQ]	Группа сравнения N Me [LQ; UQ]	Значимость различий U; p
TGF-β1, pg/ml	103 289,75 [73,1; 541,97]	60 153,16 [49,14; 525,61]	U=2592 p=0,087
IGF-2, ng/mL	60 57,59 [33,8; 146,18]	20 70,16 [39,41; 144,93]	U=537 p=0,49
AFGF/FGF 1, pg/mL	60 136,4 [71,63; 212,93]	20 149,71 [93,93; 224,81]	U=545 p=0,54
bFGF/FGF 2, pg/mL	60 695,75 [600,06; 945,41]	20 787,73 [526,38; 1041,96]	U=598 p=0,99
MMP 17, ng/ml	60 0,87 [0,722; 1,093]	20 1,022 [0,892; 1,185]	U=393,5 p=0,022
PDGF C, pg/mL	60 316,14 [192,38; 942,03]	20 466,17 [159,96; 906,29]	U=578 p=0,81
VTN, ng/mL	60 103,49 [66,83; 154,65]	20 96,84 [63,44; 118,63]	U=554 p=0,61
PGF, pg/mL	60 28,75 [28,36; 29,37]	20 28,42 [28,15; 28,81]	U=450 p=0,097
PEDF, ng/mL	60 1,25 [0,79; 2,51]	20 0,99 [0,51; 1,88]	U=487 p=0,021
FBLN1, pg/ml	60 547,48 [447,24; 674,095]	17 534,53 [415,59; 816,54]	U=486 p=0,077

PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor, фактор пигментного эпителия), также известный как серпин F1 (SERPIN F1), оказался выше в исследуемой группе. Он представляет собой многофункциональный секретируемый белок, обладающий антиангиогенными, противоопухолевыми и нейротрофическими функциями. Поэтому данный белок вызывает большой интерес как регуляторный фактор развития клеток и тканей. PEDF способен к модуляции процессов клеточной адгезии, включающих в себя интегрин-коллагеновое взаимодействие. Поскольку клеточная адгезия является одной из ключевых стадий ангиогенеза, этим может объясняться антиангиогенное действие фактора [7, с. 77]. Исследуется в качестве кандидата для лечения таких состояний, как хориоидальная неоваскуляризация, болезни сердца и рак. PEDF подавляет неоваскуляризацию сетчатки и пролиферацию эндотелиальных клеток. Молекулы, которые смещают баланс в сторону PEDF от VEGF, могут оказаться полезными инструментами для более эффективного подавления хориоидальной неоваскуляризации. PEDF экспрессируется в ретинальном пигментном эпителии в большом количестве, имеет обратную связь с VEGF. В начале развития хориоидальной неоваскуляризации обнаруживается большая концентрация PEDF [5, с. 14]. Показано, что при увеличении концентрации экзогенного PEDF в модели хориоидальной неоваскуляризации стимулируется продукция VEGF эндотелиальными клетками. Увеличение концентрации VEGF, в свою очередь, может индуцировать продукцию матриксных металлопротеиназ (MMP). Активированные протеиназы расщепляют компоненты внеклеточного матрикса, а также связанный с ними PEDF, не воздействуя при этом на VEGF. Таким образом, в ответ на увеличение концентрации PEDF усиливается его инактивация MMP, возрастает соотношение факторов VEGF/PEDF и стимулируется ангиогенез. Матриксные металлопротеиназы могут инактивировать PEDF тем же путем, что и в случае ингибиторных серпинов [7, с. 82].

MMP 17 (Matrix metalloproteinase 17, матриксная металлопротеиназа 17, MT4-MMP, Membrane-type matrix metalloproteinase 4 – MMP4). Белок мембранного типа, участвующий в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах (эмбриональное развитие, размножение и ремоделирование тканей, ангиогенез, пролиферация, миграция и дифференциация клеток, апоптоз, сдерживание роста опухолей). Задействован в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Предполагается, что MMP 17 может влиять на ангиогенез [6, с. 63]. Также он обнаруживается в эозинофилах, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах человека, что указывает на определенную роль этой протеазы в воспалении [8, с. 6].

FBLN1 (Fibulin 1, фибулин 1) представляет собой кальцийсвязывающий гликопротеин, в исследуемой группе его значения были выше. У позвоночных фибулин 1 обнаружен в крови и внеклеточном матриксе. Во внеклеточном матриксе фибулин 1 связывается с базальными мембранами и эластическими волокнами. Связь с этими матриксными структурами опосредована его способностью взаимодействовать с многочисленными компонентами внеклеточного матрикса, включая фибронектин, протеогликаны, ламинины и тропоэластин. Фибулин 1 также является белком крови, способным связываться с фибриногеном. Может играть роль в ригидности артерий у пациентов с атеросклерозом [9, с. 80].

TGF- β 1 (Transforming Growth Factor β 1, трансформирующий фактор роста β 1) представляет собой полипептид, является членом надсемейства цитокинов



трансформирующего фактора роста β . Его значения были выше в исследуемой группе. Это секретируемый белок, который выполняет множество клеточных функций, включая контроль клеточного роста, клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза. Он также действует как отрицательный аутокринный фактор роста. Нарушение регуляции активации и передачи сигналов TGF- β может привести к апоптозу. Многие клетки синтезируют TGF- β , и почти все они имеют специфические рецепторы для этого пептида. TGF- β 1 был впервые идентифицирован в тромбоцитах человека с потенциальной ролью в заживлении ран. TGF- β 1 играет важную роль в контроле иммунной системы и проявляет различную активность в отношении разных типов клеток на разных стадиях развития. Большинство иммунных клеток (или лейкоцитов) секретируют TGF- β 1. В эксперименте при заживлении ран, обработанных цитокином TGF- β 1, отмечалась чрезмерная реакция образования рубцов, которая проявлялась увеличением выработки коллагена и экстрацеллюлярного матрикса [10, с. 7].

PGF (Placental Growth Factor, плацентарный фактор роста) представляет собой белок подсемейства VEGF, участвует в ангиогенезе и васкулогенезе, в частности, во время эмбриогенеза. PGF связан с ангиогенезом, экспрессируется на низком уровне в таких органах, как сердце, легкие, щитовидная железа и скелетные мышцы. Повышение его уровня связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Его экспрессия повышается в очаге субретинального фиброза, вырабатывается клетками ретинального пигментного эпителия [11, с. 192].

VTN (Vitronectin, витронектин) – гликопротеин массой 75 кДа, являющийся одним из основных белковых компонентов плазмы крови, а также присутствующий в моче, амниотической жидкости, межклеточном пространстве многих тканей и депонирующийся в тромбоцитах. Он принимает участие в фибринолизе, опосредует клеточную адгезию и миграцию, ингибирует мембраноатакующий цитолитический комплекс системы комплемента и связывает некоторые серпины. Также он играет роль в стимуляции пролиферации и роста клеток в таких процессах, как рост и метастазирование злокачественных опухолей, заживление ран и резорбция кости. Синтез витронектина происходит главным образом в гепатоцитах, однако исследования показывают, что его возможными источниками могут быть нейроны центральной нервной системы, фоторецепторы и пигментный слой сетчатки, жировая ткань, миокард и скелетные мышцы.

PDGF C (Platelet Derived Growth Factor C, тромбоцитарный фактор роста C). Тромбоцитарные факторы роста играют важную роль в росте, выживании и функционировании соединительной ткани. PDGF C является членом семейства факторов роста PDGF/VEGF. PDGF C ранее не был идентифицирован с PDGF A и PDGF B, возможно, потому что он синтезируется и секретируется как латентный фактор роста, требующий протеолитического удаления N-концевого домена CUB для связывания и активации рецептора.

IGF-2 (Insulin Like Growth Factor 2, инсулиноподобный фактор роста 2) – один из трех белковых гормонов, имеющих структурное сходство с инсулином. Он проявляет регулирующий рост, инсулиноподобную и митогенную активность. Секретируется печенью и циркулирует в крови.

AFGF/FGF 1 (Acidic Fibroblast Growth Factor 1, кислотный фактор роста фибробластов 1), bFGF/FGF 2 (Basic Fibroblast Growth Factor 2, основной фактор роста фибробластов 2) относятся к семейству факторов роста, участвующих в ангиогенезе, заживлении ран, эмбриональном развитии. Гепаринсвязывающие белки. Играют ключевую роль в процессах пролиферации, дифференцировки тканей и клеток. Одна из важных функций FGF 1 и FGF 2 – это стимуляция роста эндотелиальных клеток и организация их в трубчатую структуру. Таким образом, они ускоряют ангиогенез, рост новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. FGF 1 и FGF 2 являются более мощными ангиогенными факторами, нежели VEGF или PDGF. Помимо стимулирования роста кровеносных сосудов, FGF 1 и FGF 2 являются важными участниками процесса заживления ран. FGF 1 и FGF 2 стимулируют ангиогенез и рост фибробластов, которые вызывают рост грануляционной ткани, заполняющей полость раны в начале заживления.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После изучения содержания в сыворотке крови вышеперечисленных биологически активных веществ у пациентов с ВМД и без нее выявлено, что статистически значимо различаются исследуемая группа и группа сравнения по уровню MMP 17 (влияет на ангиогенез и участвует в разрушении внеклеточного матрикса) и PEDF (антиангиогенный фактор) и что они могут быть взаимосвязаны. Имеется тенденция, близкая к статистически значимой, у следующих показателей: TGF- β 1 (контроль иммунной системы), PGF (связь с ангиогенезом), FBLN1 (взаимодействует с компонентами внеклеточного матрикса, фибриногеном) – этим можно объяснить некоторые патогенетические процессы, имеющие место при ВМД.

ВМД – это гетерогенное, мультифакторное и сложное заболевание, но происходящие патогенетические процессы схожи. Необходимо понять взаимосвязь различных генетических рисков, взаимодействие с факторами риска, причины отсутствия реакции на лечение и изучить возможность превращения полученных знаний в прогнозирование, профилактику и лечение данного заболевания. Классификация ВМД также несовершенна. Чем больше данных будет получено о генетических изменениях, о составе сыворотки крови этих пациентов, межгенных и межбелковых взаимодействиях, тем лучше можно будет адаптировать терапию к выявленным фенотипам. Остается важным вопрос, как объединить существующие данные и создать общую гипотезу патогенеза ВМД. Надо помнить о том, что имеются различные фенотипы, механизмы патогенеза, скорость и варианты развития данного заболевания. В лечении мы можем использовать патогенетические механизмы и воздействовать на них. Персонализированная терапия должна быть основана на включении всей доступной информации о пациенте (данных полного офтальмологического осмотра, генетических аспектов, сведений о составе сыворотки крови и общем состоянии) и на появлении новых доступных препаратов, воздействующих на патогенетические звенья имеющегося на данный момент процесса в сетчатке. Поскольку изменение одного гена или белка ведет к целому каскаду изменений, очень важно найти те, на которые мы можем повлиять и благодаря которым можно улучшить прогноз и течение данного заболевания.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wong W.L., Xinyi S., Xiang L., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2014;2(2):106–116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Armento A., Ueffing M., Clark S. The complement system in age-related macular degeneration. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78(10):4487–4505. doi: 10.1007/s00018-021-03796-9
3. Zakharova N.B., Durnov D.A., Mikhailov V.Yu., et al. Diagnostic value of studying vascular endothelial growth factor in blood serum. *Basic research.* 2011;11(1):215–220. (in Russian)
4. Qazi Y., Maddula S., Ambati B.K. Mediators of ocular angiogenesis. *J. Genet.* 2009;88(4):495–515. doi: 10.1007/s12041-009-0068-0
5. Zubareva T.S., Mironova E.S., Hop D.N., et al. Membrane-type matrix metalloproteinase 4 (MT4-MMP): role and significance in the pathogenesis of tumor growth. *Med. Alliance.* 2022;10(2):58–67. doi:10.36422/23076348-2022-10-2-58-67 (in Russian)
6. Minkevich N.I., Lipkin V.M., Kostanyan I.A. PEDF is a non-inhibitory serpin with neuroprotective and antiangiogenic activities. *Acta Nature.* 2010;2(3–6):74–84. (in Russian)
7. Yip C., Foidart P., Noel A., et al. MT4-MMP: The GPI-anchored membrane-type matrix metalloprotease with multiple functions in diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):354–366. doi: 10.3390/ijms20020354
8. Paapstel K., Zilmer M., Eha J., et al. Association between fibulin-1 and aortic augmentation index in male patients with peripheral arterial disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016;51(1):76–82. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.09.004
9. Robinson S., Parigoris E., Chang J., et al. Contracting scars from fibrin drops. *Integr. Biol. (Camb).* 2022;14(1):1–12. doi: 10.1093/intbio/zyac001
10. Zhang Y., Liao D.Y., Wang J.M., et al. Inhibitory effect on subretinal fibrosis by anti-placental growth factor treatment in a laser-induced choroidal neovascularization model in mice. *Int. J. Ophthalmol.* 2022;15(2):189–196. doi: 10.18240/ijo.2022.02.01