Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

Абрамова Ольга Игоревна

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

3.1.5. Офтальмология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Мошетова Лариса Константиновна,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Научный консультант:
Сабурина Ирина Николаевна,
доктор биологических наук

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11

1.1. Эпидемиология и современное состояние проблемы возрастной макулярной дегенерации 11

1.2. Классификация возрастной макулярной дегенерации 12

1.3 Патогенез и факторы риска возрастной макулярной дегенерации 16

1.4 Клеточное старение и теломеры 28

1.5 Сиртуины 32

1.6 Лечение возрастной макулярной дегенерации. Коморбидность генетических особенностей и ответа на anti-VEGF терапию 37

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41

2.1 Общая характеристика исследуемой группы пациентов 41

2.2 Методы обследования пациентов 42

2.2.1 Стандартные офтальмологические методы обследования 42

2.2.2. Сбор данных анамнез и клинико-диагностических заключений 42

2.2.3 Специальные офтальмологические методы обследования 43

2.3. Методики забора биоматериала для молекулярно-генетического исследования 45

2.3.1 Методика забора образцов буккального эпителия 45

2.3.2 Методика забора образцов биоматериала с роговицы 46

2.4. Молекулярно-генетические исследования 47

2.5 Статистические методы обработки результатов исследования 49

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 51

3.1 Взаимосвязь особенностей клинического течения возрастной макулярной дегенерации с полиморфным локусом rs12778366 гена SIRT1 и длиной теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы. 51

3.1.1. Сравнение основной и контрольной групп с целью выявления ведущих факторов риска возрастной макулярной дегенерации. 51

3.1.2. Оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs12778366 гене SIRT1 и выявление ассоциации полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 с риском развития возрастной макулярной дегенерации 55

3.1.3. Оценка возрастно-половых и клинических показателей в зависимости от распределения генотипов в основной группе 57

3.1.4. Сравнение длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы между основной и контрольной группами и оценка длины теломер в зависимости от генотипов в основной группе. 60

3.2. Анализ влияния генетического полиморфизма rs12778366 и относительной длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы на течение возрастной макулярной дегенерации в различных возрастных группах 65

3.3. Анализ влияния генетического полиморфизма rs12778366 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы на тяжесть течения возрастной макулярной дегенерации 75

3.4. Влияние полиморфизма rs 12778366 гена SIRT1 и длины теломер теломер клеток эпителия роговицы на терапевтический ответ при лечении афлиберцептом 89

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 96
ВЫВОДЫ 98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из основных причиной центральной слепоты и слабовидения населения в развитых странах [175]. В России, по разным данным, ВМД страдают от 14 до 46% лиц старше 65 лет, при этом в ближайшие годы прогнозируется дальнейшее увеличение заболеваемости [26].

Согласно данным ВОЗ, доля заболевшего населения старше 60 лет в развитых странах составляет около 20%, а к 2050 году возрастёт, вероятно, до 33%. Есть основания полагать, что вариабельность данного заболевания на 71% обусловлена генетическими факторами [164].

Известно от 33 до 50 генов, полиморфизмы которых могут быть ответственны за развитие возрастной макулопатии, но высоко достоверная ассоциация установлена лишь для некоторых из них [4]. При этом ни один из изученных генов не относится к регуляторам или маркерам процессов старения организма.

В качестве одного из молекулярных признаков старения в 2013 López-Otín и соавт. было предложено прогрессирующее укорочение теломер. Установлено, что теломеры укорачиваются постепенно при каждом делении в течение всей жизни клетки, приводя к критически коротким теломерам, что в конечном итоге нарушает регенеративную способность тканей [201].

Новейшие исследования показывают, что длину теломер способны регулировать сиртуины. Являясь высоко консервативным семейством NAD-зависимых деацетилаз III класса, сиртуины регулируют основные клеточные функции, включая восстановление ДНК, экспрессию генов, метаболизм, активность теломер, апоптоз, дифференцировку клеток жировой ткани, выработку глюкозы, чувствительность к инсулину, окисление жирных кислот, нейрогенез, воспаление и старение [154, 53]. Несмотря на развитие современной науки и внедрение в офтальмологическую практику новейших диагностических методов, патогенетические механизмы развития ВМД не разрешены и требуют дальнейшего изучения особенностей течения,

профилактики и лечения данного заболевания в разных возрастных группах пациентов [25, 127], что определяет остроту проблемы и обосновывает актуальность настоящей диссертационной работы.

Степень разработанности темы

Результаты ранее опубликованного в 2015 году исследования Weng X. показали, что длина теломер связана с риском развития ВМД: были выявлены более короткие теломеры лейкоцитов периферической крови у представителей популяции Китая, страдающих ВМД, в основном с географической атрофией (ГА), в сравнении с группой без ВМД.

Однако, по данным исследования Immonen I. и соавт. (2013), проводимого в другой популяции, «различий в длине теломер лейкоцитов периферической крови как у пациентов с ВМД в сравнении с группами здоровых лиц», так и при сравнении групп пациентов с сухой или влажной ВМД, не было установлено.

Исследование Chen Z. и соавт. в 2015 году у китайцев продемонстрировало, что полиморфизм rs12778366 в промоторной области SIRT1 был значительно связан с ВМД в рецессивной и кодоминантной моделях. Однако, подобных исследований в популяции Российской Федерации до настоящего времени не проводилось.

Учитывая клиническую и социальную значимость данной патологии, необходимо выявление информативных диагностических критериев для ранней диагностики возрастной макулярной дегенерации, которые будут обосновываться не только офтальмологическими данными, но и подтверждаться генетическими маркерами, что даст возможность разработать персонализированный подход к профилактике и лечению ВМД в каждом конкретном случае.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования является персонализация диагностики и лечения возрастной макулярной дегенерации на основе сравнительного изучения возрастных патоморфологических и генетических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить влияние полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 на риск развития возрастной макулярной дегенерации и на ее течение в различных возрастных группах.

2. Оценить ассоциацию относительной длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы с риском развития возрастной макулярной дегенерации и тяжестью ее течения в различных возрастных группах пациентов.

3. Выявить корреляционные связи генетического полиморфизма rs12778366, длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы и тяжести течения возрастной макулярной дегенерации.

4. Установить степень влияния полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 и длины теломер клеток эпителия роговицы на терапевтический ответ при лечении возрастной макулярной дегенерации ингибиторами ангиогенеза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией с тяжелым клиническим течением заболевания регистрируются грубые морфологические изменения макулы (средние и крупные друзы, патологическая неоваскуляризация, фиброваскулярная пролиферация, географическая атрофия, субретинальный рубец), что ассоциировано с носительством генотипа ТС rs12778366 гена SIRT1 и укорочением длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы.

Между этими признаками существует тесная корреляционная связь, что обосновывает использование их как критерия прогноза развития и тяжести течения возрастной макулярной дегенерации.

2. Установлено, что при возрастной макулярной дегенерации отмечается укорочение длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по сравнению с пациентами без патологических изменений на глазном дне, что свидетельствует о раннем репликативном старении у лиц, страдающих возрастной макулярной дегенерацией. Это позволяет рассматривать укорочение длины теломер как биомаркера старения.

Выявленная взаимосвязь подтверждает значимость данного маркера как критерия ранней доклинической диагностики и прогноза течения данного заболевания.

Научная новизна

Впервые определены риск развития и особенности клинического течения возрастной макулярной дегенерации в зависимости от полиморфизма rs12778366 SIRT1 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы.

Доказано, что у пациентов с возрастной макулопатией при распределении генотипов по полиморфному локусу rs12778366 SIRT1 наибольшей значимостью обладает генотип TC, который увеличивает риск развития возрастной макулярной дегенерации и предрасполагает к тяжелому течению данного заболевания.

Выявлено, что терапевтический ответ на лечение влажной формы возрастной макулярной дегенерации препаратом афлиберцепта изменяется в зависимости от полиморфизма rs12778366 гена SIRT1.

Установлено, что относительная длина теломер клеток эпителия роговицы является более чувствительным показателем оценки генетических изменений, определяющих течение возрастной макулярной дегенерации в разных возрастных группах, по сравнению с длиной теломер клеток буккального эпителия.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что в ходе исследования был выявлен один из маркеров раннего репликативного старения у пациентов, страдающих ВМД, выражающийся в укорочении теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по сравнению с группой контроля. Также впервые доказано влияние полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 на риск развития ВМД в популяции Российской Федерации. Отражением этого является статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа TC полиморфизма rs12778366 SIRT1 у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в том, что выявленная взаимосвязь полиморфного локуса rs12778366 SIRT1 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы с риском развития ВМД и ее течением позволяет прогнозировать риск развития данной патологии на доклиническом этапе развития, способствовать разработке новых стратегий лечения в соответствии с особенностями клинического течения. Применение генетического

скрининга у лиц из группы риска позволит своевременно проводить профилактические мероприятия. Практическая значимость результатов, полученных при осуществлении диссертационного исследования, подчеркивается поданной заявкой на патент «Способ определения риска развития возрастной макулярной дегенерации и подбор препарата для лечения» №2021124419 от 17.08.21.

Предметом исследования являлась проблема персонализации диагностики и лечения возрастной макулярной дегенерации.

Объектом исследования являлись 210 пациентов (306 глаз), средний возраст которых составил 70,83±10,44 лет. Из них 140 пациентов составили основную группу, в которую вошли пациенты с ВМД, а 70 пациентов – группу контроля.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой (210 пациентов, 306 глаз), применением современных высокоинформативных методов обследования и лечения пациентов (оптическая когерентная томография, микропериметрия, фоторегистрация глазного дна), а также статистической обработки результатов исследования.

Проведение диссертационного исследования «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения» одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 3 от 19.02.2019).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России протокол №14 от 30.08.2021. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXVII международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи», международных конференциях «Трансляционная медицина: возможное и реальное» в 2020 и 2021 годах, на заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы.

Исследование проводилось в рамках государственного задания Рег. N НИОКТР АААА-А20-120031090034-5.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С. П. Боткина (акт внедрения от 01.08.2020). Результаты научных исследований включены в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59. Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и в международных базах данных и системе цитирования SCOPUS.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов научной работы: анализ научной отечественной и зарубежной литературы; обоснование актуальности темы исследования и степени разработанности проблемы; формулирование цели и задач; определение методологического подхода и методов решения задач; проведение анализа полученных данных; обобщение результатов; формирование выводов и положений, выносимых на защиту, и практических рекомендаций; подготовка материалов для публикации по теме диссертационной работы. Автором лично производился сбор материала, офтальмологические исследования, забор образцов буккального эпителия и эпителия роговицы для генетического тестирования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Диссертация «Возрастная макулярная дегенерация: особенности морфогенеза и клинического течения» соответствует формуле специальности 3.1.5. Офтальмология (Медицинские науки) и областям исследований п. 1 «Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 121 странице печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 56 рисунками. Список литературы содержит 268 источников (47 отечественных, 221 зарубежных).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и современное состояние проблемы возрастной макулярной дегенерации

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является прогрессирующим заболеванием сетчатки и одной из основных причиной центральной слепоты или слабовидения среди пожилых людей [52]. Наиболее ранние сообщения о возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в 1855 и 1868 годах связаны с наблюдением за друзами, ассоциированными с потерей зрения [79]. В России, по разным данным, ВМД страдают от 14 до 46% населения старше 65 лет [18]. На долю возрастной макулопатии приходится до 8,7% всех случаев полной слепоты в мире [45]. Данная патология является наиболее часто встречаемой причиной инвалидности, связанной с патологией органа зрения в старших возрастных группах [32]. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют 21%, а в пенсионном возрасте – 32% [31]. В настоящее время отмечается увеличение заболеваемости у лиц старше 60 лет, и в ближайшие годы прогнозируется дальнейшее увеличение заболеваемости [26]. Согласно данным ВОЗ, доля заболевшего населения старше 60 лет в развитых странах составляет около 20%, а к 2050 году возрастёт, вероятно, до 33%. В рамках 17-го Ежегодного Конгресса Российского глаукомного общества в 2019 году М.В. Будзинская, д. м. н., профессор, НИИ глазных болезней, отметила, что к 2040 г. ожидается почти двукратное увеличение числа больных ВМД. Несмотря на различия в числовых прогностических показателях, ученые едины во мнении, что возрастная макулопатия является острой проблемой, которая требует усовершенствования как на профилактическом и диагностическом, так и на лечебном этапах [25, 127, 110].

Помимо общеизвестного факта, что возрастная макулопатия снижает остроту зрения, отмечается и то, что у пациентов с ВМД выше частота депрессивных состояний и расстройств депрессивного характера, способных усугублять течение болезни [1]. Депрессия может служить фактором риска неблагоприятного прогноза макулопатии и одной из причин, способствующих снижению комплаентности [191].

Данное заболевание влияет не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. Исследование “Is There a Direct Association between Age-related Eye Diseases and Mortality?”, в ходе которого была проанализирована смертность пациентов, страдающих от ВМД, катаракты и глаукомы, в сравнении с пациентами без данных патологий, продемонстрировало, что ВМД и катаракта являются факторами, предрасполагающими к меньшей выживаемости [65]. Подобные результаты были представлены и в 14-летнем исследовании «Age-Related Maculopathy: A Risk Indicator for Poorer Survivalin Women»: у женщин с любой формой ВМД риск смертности на 59% выше, чем у женщин без данной патологии [66].

Таким образом, медицинские вмешательства, направленные на улучшение остроты зрения и не допускающие снижения активности в повседневной жизни у пожилых людей, могут не только увеличивать качество жизни пациентов, но и потенциально снижать смертность [20].

1.2. Классификация возрастной макулярной дегенерации

В структуре возрастной макулопатии выделяют «сухую» или атрофическую форму заболевания, на которую приходится до 90% случаев, и «влажную» или неоваскулярную форму – до 10% [27]. «Сухая» форма проявляется образованием макулярных друз, ранней дегенерацией хориокапилляров и очаговой и прогрессирующей атрофией ПЭС с последующей потерей фоторецепторных клеток в фовеальной области и вокруг нее [12, 64]. Для неоваскулярной формы ВМД (нВМД) характерно развитие патологической неоваскуляризации под сетчаткой, что происходит, в первую очередь, под воздействием сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) [2]. Обе формы не исключают друг друга. Известно, что при сухой форме со временем может развиться ХНВ. Процессу нео-васкуряризации при нВМД всегда предшествуют изменения характерные сухой форме, а в исходе могут возникать атрофические изменения [56].

Классификация по AREDS (Age-Related Eye Disiase Study) используется для оценки тяжести и прогноза ВМД, где различают следующие стадии:

1) отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) – контрольная группа в исследовании AREDS, отсутствие или небольшое количество мелких друз (диаметр < 63 микрон) с 5-летним риском развития поздней стадии 1,3%;

2) ранняя стадия ВМД (категория 2 AREDS) – множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или начальные изменения пигментного эпителия сетчатки с 5-летним риском развития поздней стадии 18%;

3) промежуточная стадия ВМД (категория 3 AREDS) – множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (диаметр ≥ 125 микрон) или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки;

4) поздняя стадия ВМД (категория 4 AREDS) характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин) с 5-летним риском развития поздней стадии на парном глазу 22%: географическая атрофия ПЭС и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки, неоваскулярная макулопатия, хороидальная неоваскуляризация (ХНВ), серозная и/или геморрагическая отслойка нейроэпителия или ПЭС, твердые экссудаты, субретинальная фиброваскулярная пролиферация и фиброваскулярная пролиферация под ПЭС; дисковидный рубец [7, 93].

Дисфункция ретинального пигментного эпителия сопровождается накоплением липидов в мембране Бруха в виде друз или линейных депозитов [3]. Макулярные друзы, по сути, являются «метаболическим паспортом» состояния сетчатки, не только отражающим происходившие в ней процессы, но и предсказывающим дальнейшее развитие заболевания [38].

В настоящее время существует следующее подразделение друз [33, 262]:

– твердые (нодулярные),

– мягкие (экссудативные),

– кутикулярные,

– ретикулярные псевдодрузы (ретикулярные друзы, субретинальные друзеноидные депозиты),

– пахидрузы.

Твердые друзы не всегда являются признаком ВМД, поскольку могут быть следствием естественного старения [213]. Частота употребления друзов среди молодого европейского населения в возрасте 18–54 лет высока: 91,48% всех оцениваемых глаз имеют друзы. Наиболее частым подтипом друзов были твердые друзы размером < 31,5 мкм [213].

Именно наличие мягких друз позволяет диагностировать сухую форму макулодистрофии. По оценкам, в течение пяти лет друзы регрессируют примерно у 70% пациентов, однако более чем в 80% случаев развивается географическая атрофия [33].

Друзеноидный материал истинных друз располагается между пигментным эпителием и мембраной Бруха, в отличие от друзеноидного материала псевдодруз, который располагается над пигментным эпителием в непосредственной близости от фоторецепторного слоя. Кутикулярные псевдодрузы в отличие от истинных друз могут образовываться за пределами сосудистых аркад. Ретикулярные псевдодрузы практически не видны при офтальмоскопии. У пациентов с ретикулярными псевдодрузами часто имеются довольно специфические жалобы – неспособность читать незнакомые слова и тексты. Для псевдодруз характерно активное прогрессирование заболевания с быстрой потерей зрения, так как между друзами и фоторецепторами нет барьера в виде пигментного эпителия. Пахидрузы представляют собой выступы мембраны Бруха над очень широкими сосудами хориоидеи. Обычно с возрастом толщина хориоидеи уменьшается, но при пахихориоидальном фенотипе, напротив, происходит диффузное или очаговое увеличение толщины хориоидеи, дилятация хориоидальных сосудов (pachy-vessels), а на ОСТ определяются расширенные крупные сосуды хориоидеи в сочетании с истончением или отсутствием хориокапилляров. Пахидрузы могут служить маркером хориоидальной неоваскуляризации или полиповидной хориоидальной васкулопатии [11].

Классифицировать атрофию, ассоциированную с ВМД, было рекомендовано в соответствии с пораженными анатомическими слоями на оптической когерентной томографии (ОКТ) [200, 109]:

1) полная атрофия ПЭС и наружного слоя сетчатки (Complete RPE and outer retinal atrophy – cRORA);

2) неполная атрофия ПЭС и наружного слоя сетчатки (Incomplete RPE and outer retinal atrophy –iRORA);

3) полная атрофия наружного слоя сетчатки (Complete outer retinal atrophy – cORA);

4) неполная атрофия наружного слоя сетчатки (Incomplete outer retinal atrophy – iORA)

В результате консенсусной встречи, организованной обществом Macula, международная исследовательская группа систематизировала набор номенклатурных рамок для классификации подтипов нВМД, а также внесла дополнения некоторой терминологии. Был предложен термин макулярной неоваскуляризации, что уточняло понимание того, что неоваскуляризация макулы может начаться во внешних слоях сетчатки и необязательно исходит из хориоидеи, что диктует термин хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) [214].

Новые термины возникли благодаря внедрению таких современных методов, как ОКТ и ОКТ-ангиография, в то время как старые были разработаны в эпоху флуоресцентной ангиографии. Макулярная неоваскуляризация 1-го типа, ранее именовавшаяся «оккультная ХНВ», представляет собой области неоваскулярных комплексов, возникающих из сосудистой оболочки и отображаемых с помощью ОКТ как возвышение ПЭС материалом с неоднородной отражательной способностью; видны сосудистые элементы. ОКТ-ангиография показывает сосуды ниже уровня РПЭ. Термин полипоидной хориоидальной васкулопатии остался прежним. Макулярная неоваскуляризация 2-го типа (ранее – классическая ХНВ) представляет собой неоваскулярный комплекс, расположенный в субретинальном пространстве, выше уровня ПЭС. Может быть связан с субретинальным гиперрефлективным материалом и отделением нейросенсорной сетчатки от ПЭС. ОКТ-ангиография демонстрирует сосудистые элементы выше уровня ПЭС. Минимально классическая ХНВ была переименована в смешанную макулярную неоваскуляризацию (1-й и 2-й типы). Результаты ОКТ совмещают признаки как 1-го, так и 2-го типа. Термин

ангиоматозной пролиферации сетчатки был заменен на макулярную неоваскуляризацию 3-го типа, которая на ОКТ снимках представляется распространенной гиперрефлективностью от средней части сетчатки к уровню ПЭС, связанной с интраретинальным отеком, кровоизлиянием и телеангиэктазиями. При этом ОКТ-ангиография показывает, что новые сосуды врастают по направлению к ПЭС или даже проникают через него.

1.3 Патогенез и факторы риска возрастной макулярной дегенерации

Хотя патогенез данного заболевания до конца неизвестен, можно с уверенностью говорить, что возрастная макулопатия – это инволюционный процесс со сложным многофакторным механизмом, патологические процессы и факторы риска которого тесно связаны друг с другом и не могут изолированно и самостоятельно существовать в рамках данной патологии.

Сетчатка является наиболее метаболически активной тканью в организме человека, поэтому она производит относительно высокий уровень активных форм кислорода (ROS/АФК) даже в нормальных условиях. С возрастом концентрация источников эндогенных антиоксидантов (АО) значительно снижается, а производство АФК увеличивается [252]. Устойчивый повышенный окислительный стресс в сетчатке приводит к повышенным уровням ROS и активных форм азота (RNS), которые повреждают ДНК в клетках сетчатки и препятствуют процессу восстановления поврежденной ядерной и митохондриальной ДНК, что способствует нестабильности генома клетки [183], а также он может изменять уровни аутофагии и регулировать клеточное старение, влияя на возникновение возрастной макулопатии [61]. Старение и нейродегенерация могут приводить к дис- или нефункциональной протеасомной системе, что ведет к накоплению продуктов жизнедеятельности сетчатки, которое способно активировать иммунную систему и реакцию паравоспаления, в ходе которой макрофаги, микроглия, система комплемента способствуют элиминации накопленных продуктов [62, 246].

Таким образом, накопление липофусцина и других продуктов в результате нарушенной аутофагии и может вызывать активацию паравоспаления [89]. Модель

«иммунного воспаления» при ВМД получила широкое признание [189]. При ВМД баланс между повреждением, вызванным стрессом, и паравоспалением часто нарушается из-за факторов окружающей среды и генетических факторов, что приводит к хроническому воспалительному состоянию [188]. Одним из объяснений перехода от ранней к поздней стадии ВМД является то, что триггеры могут переключать гомеостатический паравоспалительный ответ старения в хронический воспалительный ответ низкой степени, что приводит к потере клеток ПЭС и/или патологическому ангиогенезу [159].

Наличие в друзах витронектина, амилоида A/P, фактора X, протромбина, иммуноглобулинов, белков каскада комплемента C3, C5, C5b-9, фактора комплемента H (CFH), С-реактивного белка свидетельствует о том, что уже на ранней стадии ВМД имеются признаки хронического воспаления [17]. Сильная зависимость патогенеза ВМД от старения подтверждается наличием повышенных уровней амилоида в сетчатке ВМД, что позволяет предположить, что ВМД может быть разновидностью деменции глаза [196].

Большинство авторов едины во мнении, что нарушение аутофагии играет роль в патогенезе ВМД [131, 255]. Исследования показали, что по сравнению с клетками нормальной популяции клетки ПЭС пациентов с ВМД демонстрируют повышенное количество аутофагосом, снижение потока аутофагии и повышенную уязвимость к окислительному стрессу, что указывает на дисфункцию аутофагии в клетках ПЭС [102]. В поисках механизмов, лежащих в основе нарушения аутофагии в клетках ПЭС при ВМД, Jang и соавт. недавно наблюдали, что активация ферментов PARP1 окислительным стрессом в модели клеток ПЭС (ARPE-19) приводит к подавлению аутофагии. Более того, эти авторы сообщили, что предшественник NAD+ восстанавливает аутофагию и защищает митохондрии за счет поддержания активности одного из членов семейства сиртуинов (SIRT1) при окислительном стрессе. Более того, ингибитор PARP1 не восстанавливает аутофагию в клетках, истощенных по SIRT1. Эти авторы также использовали модель ВМД на мышах для подтверждения исследований in vitro. В целом их результат показал, что PARP1-

зависимое ингибирование активности SIRT1 влияет на аутофагическую выживаемость клеток ПЭС, что приводит к дегенерации сетчатки, необходимой в патогенезе ВМД [128]. При ранней стадии ВМД аутофагия может компенсировать нарушение ПЭС, а на поздней стадии сниженная ферментативная активность лизосом и аутофагосомы подавляют аутофагический клиренс липофусцина, что означает снижение потока аутофагии [91]. Постепенно сниженная способность аутофагического клиренса дополнительно увеличивает нагрузку на воспаление и окислительный стресс в клетках ПЭС и ускоряет прогрессирование ВМД [252].

Таким образом, дисфункция аутофагии, клеточное старение и аномальные иммунно-воспалительные реакции взаимодействуют друг с другом и совместно участвуют в развитии ВМД [233, 47].

Существует множество факторов, которые связаны с повышенным риском прогрессирования ВМД. Как следует из названия, возраст является наиболее важным демографическим фактором риска ВМД [90, 75, 150, 35, 242]. Опубликованный ранее метанализ, объединяющий данные 14 популяционных исследований, показал увеличение распространенности ранней стадии ВМД с 3,5% у людей в возрасте 55–59 лет до 17,6% у людей 85 лет и старше. Для поздней стадии ВМД эти показатели распространенности увеличиваются с 0,1% до 9,8%, соответственно [75].

Женский пол учитывается как фактор риска развития данного заболевания [46]. Некоторые исследования показывают, что женский пол связан с более высокой скоростью прогрессирования до ранней стадии ВМД [175, 129] и поздней ВМД [130], особенно неоваскулярной [130, 113]. Нередко, это связывают с эстрогенами, половыми гормонами женщин, так как существующие исследования показывают их защитные свойства. Так, в условиях экспериментальной гипоэстрогении с помощью ОКТ были выявлены изменения в слоях сетчатки: утолщение слоя ПЭС, уменьшение слоя нервных волокон, а также уменьшение толщины хориокапиллярного слоя [34]. Однако в некоторых крупных исследованиях не было отмечено четких половых различий в распространенности слепоты или ухудшения зрения, вызванных возрастной дегенерацией макулы [94, 241].

Многоэтнические исследования показывают различия в уровнях распространенности любой формы ВМД между этническими группами, что может свидетельствовать о том, что степень пигментации глаз может быть значительным защитным фактором. ВМД поражает европейцев чаще, чем представителей других этнических групп [52] (2,4% африканцев, 4,2% выходцев из Латинской Америки, 4,6% китайцев, 5,4% выходцев из Европы) [52, 144]. Кроме того, раса влияет на роль различных генетических факторов на ВМД.

Высокое кровяное давление связано с более низким хориоидальным кровотоком и нарушением сосудистого гомеостаза, что делает гипертоническую болезнь фактором риска развития возрастной макулопатии [212]. Однако она вряд ли будет являться основной причиной возникновения и развития данной патологии. Размер друз также коррелировал с гипертонической болезнью. Группа AREDS сообщила, что наличие больших друз в макуле или обширных друз среднего размера связано с гипертонией и использованием гипертонических препаратов, таких как гидрохлоротиазид (Age-Related Eye Disease Study Research, 2000) [50]. Также такие сосудистые патологии как инфаркт миокарда, атеросклероз, некоторые проявления ишемической болезни сердца и инсульт так же повышают риск развития различных проявлений ВМД [230]. Исследования предоставляют убедительные доказательства того, что более высокие уровни циркулирующего С реактивного белка приводят к увеличению риска всех форм ВМД [115, 180]. Также риск развития могут увеличивать повышенные уровни липидов в крови [210, 101, 24].

Курение является наиболее часто сообщаемым модифицируемым фактором риска ВМД и связано с 2–4-кратным повышением риска любой формы ВМД [76, 138]. Ранние исследования демонстрировали, что отказ от курения снижает риск развития ВМД, и после 20 лет вероятность развития ВМД будет сопоставима с таковой у некурящих [230].

Было обнаружено, что высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с повышенной вероятностью развития ВМД [48]. В 2003 году Seddon и соавт. обнаружили, что относительный риск ВМД составлял 2,35 для людей с ИМТ более 30 и 2,32 для

людей с ИМТ от 25 до 29 (P = 0,007) [207]. Результаты исследований демонстрируют, что корреляцию варианта полиморфизма гена ARMS2 (генотип T/T или G/T) в сочетании с полиморфизмом гена CFH (генотипа T/C) с географической атрофией» сетчатки при наличии фактора курения и увеличенного ИМТ [42].

Установлено, что диета может играть потенциальную роль в предотвращении и/или замедлении прогрессирования ВМД. Высокая приверженность средиземноморской диете, от природы богатой антиоксидантами, снижает риск развития поздней ВМД [176, 177]. При этом потребление диеты с высоким гликемическим индексом является фактором риска развития и прогрессирования ВМД [74, 137]. Кроме того, отдельные компоненты диеты также могут играть определенную роль. Например, результаты исследования, включающего в себя пациентов с ранней стадией ВМД, продемонстрировали улучшение зрительных функций по данным проведенной микропериметрии на фоне приема очищенного экстракта корня Astragalus membranaceus [85]. Ресвератрол, в большом количестве содержащийся в винограде, вине, орехах, какао, а также в ягодах ярко синих и фиолетовых цветов, защищает клетки ПЭС от повреждений, вызванных окислительным стрессом, предотвращая преждевременную гибель клеток сетчатки и восстанавливая некоторые зрительные функции [184, 253]. Антиоксидантные препараты входят в число факторов способных играть роль в предотвращении и/или замедлении прогрессирования ВМД. Образующиеся в сетчатке антиоксиданты призваны нейтрализовать активные формы кислорода, что сопровождается снижением накопления липофусцина в клетках сетчатки. При ВМД данный компенсаторный механизм функционирует неэффективно, что обосновывает необходимость профилактического назначения пациентам антиоксидантных препаратов [44], например, повышенные уровни лютеина и зеаксантина в плазме крови способны предотвратить развитие ВМД у пожилых людей [44, 140]. Эффективность приема данной группы была продемонстрирована в исследовании AREDS 2 (Age-Related Eye Disease Study 2). Профилактическое использование высоких доз антиоксидантов позволило снизить риск прогрессирования ВМД на 27% в течение 10 лет наблюдения [84].

Считается, что регулярные упражнения увеличивают активность антиоксидантных ферментов, и поэтому физическая активность может влиять на прогрессирование ВМД. Несколько исследований подтверждают положительное влияние физической активности на прогрессирование ВМД, а физическая активность связана с более низкими шансами как на раннюю, так и на позднюю стадию ВМД [146, 104]. Seddon и соавт. обнаружили, что у тех, кто интенсивно тренировался три раза в неделю, риск развития ВМД снижался на 25% по сравнению с теми, кто не тренировался [207]. Но в связи с возрастом пациентов с ВМД и их общим соматическим статусом, оценки и рекомендации конкретных дозировок и характеристик необходимой физической нагрузки или отсутствия таковой, представляются затруднительными.

Доказано, что воздействие солнечного света приводит к усилению окислительного стресса в сетчатке, вызывая развитие ВМД [143]. Хотя данный факт признается не всеми исследователями. Опубликованный недавний метанализ, включающий в себя 14 исследований и 43 934 человека, продемонстрировал противоречивые данные о связи солнечного излучения с повышенным риском ВМД [266]. Аналогично с таким фактором, как физическая нагрузка, солнечный свет является трудно исчисляемым и регулируемым фактором риска.

Гипергликемия и дислипидемия у пациентов с сахарным диабетом нарушают гомеостаз сетчатки, вызывая воспалительные реакции в ее тканях, включая окислительный стресс, что делает сахарный диабет фактором риска в развитии данной патологии [260]. Некоторые исследования показывают положительную корреляцию между данными патологиями [231], а другие не показывают подобной связи [130, 203]. Согласно данным эпидемиологических исследований, риск развития ВМД у больных СД 1-го и 2-го типов соответственно в два и 1,4 раза выше, чем в популяции в целом [227]. Сахарный диабет, согласно национальному руководству, входит в перечень факторов риска развития ВМД, однако, скорее всего, он не является сильным предиктором развития данной патологии, с большей вероятностью вызывая сочетанные изменения [36, 15].

Существуют научные работы, демонстрирующие связь цвета радужки с риском развития ВМД. Ранние исследования говорили о том, что пациенты со светлыми радужками в 2 раза чаще страдают ВМД [96, 185], а у европеоидов с голубыми радужками значительно выше вероятность развития ВМД, чем у европеоидов с коричневыми [96]. Мета-анализ показал, что коричневая радужка обладает защитным эффектом по сравнению с голубой, однако этот результат не был значительным [150]. Проведенное в России популяционное исследование также демонстрирует, что у людей со светлым цветом радужки повышен риск развития ВМД [5].

Генетические факторы играют важную роль в этиологии данного заболевания, объясняя до 71% его вариабельности [164]. Отягощенный семейный анамнез считается существенно значимым фактором риска развития ВМД. Риск развития усиливается, когда заболеванием болеют ближайшие родственники: в одном исследовании оценивалось увеличение риска в 27,8 раз, если ВМД наблюдалась у родителей, и в 12 раз для тех, у кого есть уже заболевший родной брат или сестра [208].

К настоящему времени, по разным оценкам, известно от 33 до 50 генов, полиморфизмы которых могут быть ответственны за развитие возрастной макулопатии, но высоко достоверная ассоциация установлена лишь у некоторых из них [4]. На данный момент идентифицировано не менее 103 локусов, ассоциированных с AMD, согласно каталогу GWAS (genome-wide association studies) [81].

ABCA4 (синонимы ABC10, ABCR, ARMD2, CORD3, FFM, RMP, RP19, STGD, STGD1) – это специфический маркер для фоторецепторных клеток, который находится во внешних сегментах. Отсутствие функционального ABCA4 приводит к накоплению липофусцинового флуорофора A2E [215] и, в конечном итоге, к аберрантному метаболизму холестерина в клетках ПЭС. ABCA4 не является распространенным фактором риска ВМД. Вероятно, он связан с определенным типом ВМД, который имеет некоторые общие черты с болезнью Штаргардта [98].

В 1995 году Клавер и соавт. определили полиморфизм гена аполипопротеина E (ApoE) как сильный фактор риска возрастной дегенерации жёлтого пятна [142]. ApoE, обнаруженный на хромосоме 19q13.2 [196], отвечает за перемещение и транспортировку липидов и холестерина по клеткам организма. Полиморфизм

rs2075650 ApoE сильно связан с ранней ВМД [118]. Согласно проведенным исследованиям, ген ApoE постоянно связан с ВМД и может иметь либо защитные, либо чувствительные эффекты в зависимости от наличия определенных аллелей [211, 224]. Отмечается и тот факт, что ApoE является повсеместным компонентом друз [167]. Другие гены, связанные с метаболизмом липидов, тоже были исследованы в качестве факторов риска. Носительство аллеля A CETP (белок переноса холестеринового эфира) rs3764261 увеличивает риск развития ВМД, а вариант LIPC (печеночная липаза) rs10468017 был связан со сниженным риском [235]. Генотип TT полиморфизма LIPC rs493258 был связан со снижением шансов раннего развития ВМД в кодоминантной и рецессивной моделях [162].

Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-3 (TIMP-3) является мощным ингибитором ангиогенеза. Пациенты с ВМД часто имеют повышенные уровни TIMP-3 как в мембране Бруха, так и в друзах. При снижении проницаемости мембраны Бруха также уменьшается перемещение метаболитов и питательных веществ между сосудистой оболочкой и ПЭС, что, в конечном итоге, приводит к атрофии ПЭС и фоторецепторов [133]. Также известно, что полиморфизм TIMP-3 может быть связан с различной восприимчивостью к ВМД [97, 55]. Интересно, что редкая мутация TIMP3 (C1113G) связана с ранней манифестацией ВМД (средний возраст – 65 лет) и билатеральной хориоидальной неоваскуляризацией [237, 236].

EFEMP1 (Fibulin-3) является членом семейства фибулиновых матричных гликопротеинов и может быть обнаружен в нескольких местах, включая клетки ПЭС и эндотелиальную базальную мембрану хориоидальных сосудов. Следует отметить, что EFEMP1 является ингибитором ангиогенеза [261]. Wyatt и соавт. продемонстрировали, что белки Fibulin 3 и CFH совместно локализуются в богатых холестерином регионах мягких друзов у пациентов, гомозиготных по варианту CFH 402H [244]. Fibulin-5 обычно локализуется на мембране Бруха и в слое хориокапилляров. При ВМД он обнаруживается в патологических отложениях суб-РПЭ, а также в небольших друзах [149]. Он может подавлять VEGF и другие промоторы ангиогенеза, а дисфункции этого белка повышают риск развития ВМД [205]. Fibulin-6 (HMCN1) был определен в качестве первого гена, связанного с развитием

ВМД, и его мутации были найдены у многих членов нескольких поколений семей, страдающих от ВМД. Повышенная экспрессия HTRA1 в клетках ПЭС приводит к изменению мембраны Бруха, может быть вовлечена в образование друз, а также в развитие неоваскулярной макулопатии [206, 92, 47].

Вариации генов комплемента существенно связаны с риском данной патологии – неправильная активация комплемента и аберрантные воспалительные процессы являются участниками патофизиологических процессов, проходящих в сетчатке при ВМД.

В 2005 году фактор комплемента H (CFH) был впервые идентифицирован как регулятор врожденного иммунитета в сетчатке человека, при этом люди с вариантной формой этого фактора имели повышенный риск возрастной макулопатии [88, 111, 112, 145]. На данный момент этот полиморфизм имеет самую сильную доказанную генетическую связь с развитием ВМД. Варианты CFH постоянно обнаруживаются в составе друз [111]. Большая часть риска, связанного с мутациями CFH, связана с полиморфизмом Y402H (rs1061170), при котором остаток тирозина заменен гистидином в положении 402 аминокислоты, что ограничивает регуляторные функции [88, 187]. Те, у кого есть хотя бы один аллель C в варианте Y402H, в два-три раза более склонны к развитию ВМД по сравнению с гомозиготными индивидуумами с аллелями T [195]. Другим распространенным вариантом гена CFH является вариант rs10922109, минорный аллель которого является защитным аллелем прогрессирования до поздней стадии [249]. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что существует множество полиморфизмов CFH, связанных как с манифестацией процесса и ранней стадией ВМД, так и с поздней стадией [237, 117, 202]. Наблюдения некоторых исследователей демонстрировали, что варианты гена CFH и др. при поздней стадии ВМД имеют большее влияние у лиц более молодого возраста [240]. Полиморфизм фактора комплемента B (CFB) защищает от развития возрастной макулопатии. Было показано, что полиморфизмы CFB rs9332739, rs547154, rs4151667 и rs641153 проявляют защитные свойства в некоторых исследованиях [169, 222, 218, 216] Многочисленные исследования показали участие вариантов C2 rs9332739 и rs547154, C3 rs11569536, rs2230199 и rs1047286

в риске развития ВМД [194, 150]. Более того, в анализе, основанном на этнической принадлежности, полиморфизмы rs2230199 и rs1047286 с большей вероятностью имеют тенденцию к риску развития ВМД у представителей европеоидного населения [258].

Полиморфизм фактора комплемента H (CFH) и HTRA1 / ARMS составляет более 50% генетического риска ВМД [87]. «Область на хромосоме 10q26, несущая два гена: ген предрасположенности к возрастной макулопатии 2 (ARMS2) и Хемотрипсин А сериновая пептидаза 1 (HTRA1)» [108] – еще один локус, который, как сообщается, сильно участвует в патогенезе ВМД. HTRA1 регулирует трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и его связывающий белок, который считается регуляторами пролиферации клеток, ангиогенеза и отложения внеклеточного матрикса. Кроме того, ингибирование TGF-β может привести к сверхэкспрессии гена HTRA1 при влажной ВМД [225]. Одним из распространенных полиморфизмов в гене HTRA1 является rs11200638. Аллель A может влиять на сверхэкспрессию белка HTRA1, что в свою очередь влияет на целостность мембраны Бруха и способствует прогрессированию ХНВ, таким образом, полиморфизм HTRA1 rs11200638 может играть роль фактора риска предрасположенности к ВМД, особенно неоваскулярному типу [161, 171, 268]

Исследования показывают, что полиморфизмы гена ARMS2 A69S были связаны с нВМД в различных популяциях [199, 73, 179, 247, 72, 250, 54, 155, 70]. Больше всего этот ген экспрессируется в хориоидее, где при патологии образуются друзы [43]. Генотипы риска ARMS2 A69S обладают более сильным предрасполагающим действием к неоваскулярной ВМД, чем CFH Y402H [126, 219]. В дополнение к ARMS2 A69S, результаты некоторых исследований показали, что ARMS2 del443ins54 также в значительной степени связан с нВМД [136, 106, 219]. Micklisch и соавт. сообщили, что снижение экспрессии ARMS2 при AMD было связано с полиморфизмом ARMS2 A69S и del443ins54. Уменьшение количества белка ARMS2 может привести к накоплению друзы из-за нарушения очистки клеточного мусора [178]. Кроме того, исследование Янга и соавторов in vitro показало, что ARMS2 A69S может снижать активность антиоксидантных ферментов. Снижение емкости

антиоксидантных ферментов приводит к накоплению АФК, увеличивая окислительное повреждение, способствующее развитию ВМД [251].

Toll-like receptor 3 (TLR3) – это высококонсервативный трансмембранный рецептор, обеспечивающий функционирование врожденного иммунитета. Он локализуется на эндосомах и обнаруживает двухцепочечную РНК, высвобождаемую из вирусов во время инвазии или некротических клеток во время воспаления [105]. В случае сухой формы возрастной макулопатии его атаке подвергаюся клетки ПЭС [254]. TLR3 rs3775291 был связан с ВМД в гомозиготных и / или рецессивных моделях, причем генотип TT проявлял защитный эффект. В анализе подгрупп по этнической принадлежности rs3775291 показал предполагаемую связь у европейцев, но не у азиатов [166].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) действует множеством способов, способствуя патологической неоваскуляризации. В семействе VEGF есть семь биологически активных изоформ, но считается, что VEGF-A является наиболее важным в процессе ангиогенеза. Он взаимодействует со специфическими рецепторами тирокиназы (VEGFR-2). Активация (VEGFR2) приводит к повышенному высвобождению оксида азота и простациклина I2, которые изменяют проницаемость сосудов и пролиферацию эндотелиальных клеток. Ген VEGF человека расположен на хромосоме 6p21.3 [97, 229], Значительная связь с риском ВМД была показана для полиморфизмов VEGF rs833061, rs1413711 и rs3025039 [59], A VEGFR-2 rs2071559 AA значительно реже встречался у пациентов с ВМД, по сравнению с контрольной группой [152].

Доказано, что полиморфизм в гене IL-8 rs4073 ассоциирован с более ранним развитием экссудативной ВМД. Предполагают, что IL-8 повышает сосудистый ликедж и способствует отеку сетчатки. Локальная гиперпродукция IL-8 также увеличивает провоспалительный эффект известных факторов риска ВМД и совместно с процессом ангиогенеза участвует в трансформации сухой ВМД в экссудативную [116].

МикроРНК (miRNA) – малые некодирующие молекулы РНК, принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Генетические варианты, расположенные в miRNA, могут иметь функциональное значение, поскольку они могут влиять на регуляцию экспрессии генов и, таким образом, вносить вклад в патологический фенотип. Был изучен связанный с ВМД интервал 15q24.1, содержащий miRNA rs2168518: обнаружена сильную связь rs2168518 с нВМД, кроме того, заметную гендерную специфичность для пациентов с ВМД мужского пола. Кроме того, было установлено, что аллель риска rs2168518 в большом количестве присутствует у европейцев, но в гораздо меньшей степени у азиатского или африканского происхождения [141].

В Российской Федерации предусмотрена система социально-экономических и медико-санитарных профилактических мер, направленных на снижение факторов риска здоровья населения [19]. Одним из эффективных инструментов профилактической медицины в офтальмологии являются скрининги, некоторые из которых включают в себя не только анамнестический сбор данных и офтальмологических осмотр, но и анализ генетических предрасположенностей. Несмотря на то, скрининговый опросник STARS (Sim-plified Théa AMD Risk-Assessment Scale) не включает в себя анализ генетической предрасположенности, он подтвердил свое диагностическое и практическое значение на территории РФ. И, напротив, во время Macula Risk PGx проводится буккальный мазок для анализа 15 ВМД-ассоциированных генетических вариантов в 12 различных генах [28].

Имея более широкие и эффективные возможности для выявления генетических основ болезни, необходимо уделять больше внимания персонализированной медицине. Биомаркеры позволяют выявлять потенциальных пациентов еще до появления жалоб, что позволяет улучшить прогноз и снизить потерю зрения у пациентов с возрастной дегенерацией желтого пятна в будущем. Текущие технологические достижения сделали генетическое тестирование ценным инструментом скрининга различных заболеваний, и аналогичный подход может быть применен к ВМД в ближайшем будущем.

Несмотря на относительно высокую дискриминационную производительность текущих моделей прогнозирования ВМД, они могут быть дополнительно улучшены за счет включения других многообещающих факторов риска, особенно тех, которые участвуют в процессе старения или являются биомаркерами данного физиологического процесса. В качестве биомаркеров процесса старения в данном исследовании будет предложена длина теломер и сиртуин 1, о которых пойдет речь в следующих подразделах.

1.4 Клеточное старение и теломеры

Рассматривая возрастную макулярную дегенерацию как типичного представителя группы геронтологических заболеваний, нельзя не обратить внимание на процесс старения, который является пусковым механизмом развития данной патологии. Несмотря на то, что старение организма считается закономерно развивающимся биологическим процессом, у пациентов с ускоренным темпом старения отмечается более раннее развитие возраст-ассоциированной патологии и более тяжелое протекание патологического процессов из-за нарушенных адаптационных процессов на всех уровнях организации (организм, орган, клетка) [263, 27].

В 1961 году Hayflick L. и Moorhead P. S. впервые представили клеточное старение как прогрессирующую потерю клеткой своего пролиферативного потенциала [192]. Одна из существующих парадигм объясняет старение как физиологическое явление, поддерживаемое эволюцией в терминах сверхиндивидуального естественного отбора [158]. Различные типы клеток живого организма подвержены запрограммированной гибели, которая уравновешивается эквивалентной пролиферацией стволовых клеток. Нейрон, как структурно-функциональная единица нервной системы, может иметь более 1000 синаптических связей с другими нейронами. Гипотетический оборот нейронов должен восстанавливать для каждого из них все существующие ранее связи, чтобы избежать потери его функций. Это частично объясняет, почему, за единичными исключениями (Zhao C. et al., 2008), у нейронов отсутствует непрерывное обновление в отличие от других типов клеток [157]. Од-

нако в жизни фоторецепторов сетчатки, клетках центральной нервой системы данный факт успешно балансирует с необходимостью поддержания полной функциональной активности на протяжении всей жизни организма.

Одной из основных причин клеточного старения является укорочение теломер. На сегодняшний день существует более 6000 публикаций на тему ассоциации длины теломер со старением, о компромиссе между клеточным старением и регенерацией [190, 201]. Укорочение теломер и связанное с этим истощение пролиферативного потенциала клеток может быть достаточным для возникновения заболеваний, ассоциированных со старением. Исследования показали, что теломеры и теломер-ассоциированные белки играют важную роль в процессе старения и что ускоренная эрозия теломер связана с метаболическими и воспалительными заболеваниями, ассоциированными со старением.

В литературе широко представлены работы, демонстрирующие связь между укорочением теломер и нейродегенеративными нарушениями, которые характеризуются ранней гибелью клеток, в частности, это было продемонстрировано при деменции, болезни Гентингтона и атаксии телеангиэктазии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В большинстве случаев у лиц с этими заболеваниями наблюдалась прямая связь между укорочением теломер и постоянным высоким уровнем окислительного стресса [60].

Термин «теломер» был предложен американским генетиком H. J. Muller в 1932 году. Теломеры – это специализированные ДНК-белковые комплексы, обнаруживаемые на концах всех линейных хромосом. «Теломеры состоят из повторяющихся двуцепочечных участков ДНК (5’-TTAGGGn-3’) и одноцепочечного 3’-выступающего участка – G-цепи, которая, переплетаясь с двуцепочечным участком, образует t-петлю» [165]. Длина теломерных областей варьирует у различных видов организмов. У новорожденных детей теломеры в клетках периферической крови имеют средний размер 8–14 тысяч пар оснований (kb), а у человека в возрасте 90 лет – 3–7 kb. Большинство штаммов мышей, используемых в лабораторных исследованиях, имеют среднюю длину теломер 50–100 kb, что затрудняет разработку мышиных моделей для изучения теломер в норме и при патологии [190].

Теломеры укорачиваются постепенно при каждом делении в течение всей жизни клетки [201]. Прогрессирующее укорочение теломер, в конечном итоге, приводит к критически коротким теломерам, которые могут нарушать регенеративную способность тканей, что было предложено López-Otín и соавт. (2013) в качестве одного из молекулярных признаков старения [163]. Кроме того, теломеры подвергаются воздействию нуклеаз и других деструктивных факторов (активные формы кислорода, свободные радикалы). Помимо опосредованного теломерами репликативного старения, длина теломер может влиять на заболевания человека, регулируя экспрессию генов [170].

В настоящее время известны два механизма, с помощью которых контролируется длина теломер. Это использование нормальными диплоидными клетками и частью опухолевых клеток специального ферментного комплекса теломераза, а также механизм, основанный на гомологичной рекомбинации теломерной ДНК, получивший название альтернативное удлинение теломер [265].

С 1998 года хорошо известно, что активация теломеразы удлиняет теломеры, восстанавливает способность к дупликации клеток и стирает все проявления клеточного старения [63, 77, 228]. Теломераза представляет собой фермент рибонуклеопротеин, который расширяет теломеры и состоит из белкового компонента TERT (telomerase reverse transcriptase, теломеразная обратная транскриптаза), образующего комплекс с РНК-компонентом. Она необходима для удлинения и поддержания теломер. Добавляя последовательности теломерных повторов к концам хромосомной ДНК, теломераза тем самым компенсирует потери, которые происходят с каждым циклом репликации ДНК [80].

У млекопитающих теломераза в основном экспрессируется и активна в клетках зародышевой линии, но не в соматических клетках. Экспрессия теломеразы в соматических клетках может привести к клеточному бессмертию и, в конечном итоге, к раку [82].

Пигментный эпителий сетчатки относятся к тканям, неспособным к регенерации. Он играет ключевую роль в зрении и в патогенезе ВМД [78]. ПЭС должен реагировать на исключительно высокую окислительную нагрузку, связанную с

процессами жизнедеятельности и функционированием сетчатки, и эта нагрузка еще больше увеличивается при старении. Поскольку в клетках ПЭС отсутствует фермент теломераза, клетки переходят в старение, вызванное репликативным и окислительным стрессом.

Результаты ранее опубликованной статьи показывают, что длина теломер связана с риском развития ВМД: были определены более короткие теломеры лейкоцитов периферической крови у китайцев, страдающих ВМД, в основном с географической атрофией (ГА), в сравнении с группой китайцев без ВМД [238]. Однако, по данным исследования Immonen I и соавт. (2013), проводимого в другой популяции, различий в длине теломер лейкоцитов периферической крови как у пациентов с ВМД в сравнении с группами здоровых людей [124], так и при сравнении групп пациентов с сухой или влажной ВМД.

Распространенным заблуждением является то, что нормальные стареющие клетки сразу подвергаются апоптозу. В настоящее время признано, что стареющие клетки оказывают сильное влияние на окружающие клетки. Они изменяют микросреду, секретируя определенные цитокины, хемокины и медиаторы воспаления. Эти вещества являются одной из причин слабого воспаления, наблюдаемого у пожилых людей и являющегося одним из звеньев патогенеза ВМД, и может вызывать старение в соседних клетках. Стареющие клетки, помимо вышеупомянутых факторов, обладают рядом повышенных свойств, таких как: уровень ингибиторов клеточного цикла, активность β-галактозидазы, зернистость и повреждение ДНК. Увеличение повреждений ДНК с возрастом является результатом снижения эффективности систем репарации ДНК [221, 107]. При этом сами клетки остаются жизнеспособными. Таким образом, считается, что с возрастом происходит постепенное накопление стареющих клеток, которые могут влиять на некоторые аспекты старения и развитие возраст-зависимых заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация [209]. Новейшие исследования показывают, что длину теломер способны регулировать сиртуины [154].

1.5 Сиртуины

Семейство Sirtuin представляет собой высоко консервативное семейство NAD-зависимых деацетилаз III класса, которые регулируют гистоновые белки в определенных остатках лизина, способствуя посттрансляционной модификации, которая приводит к «замалчиванию» хроматина и репрессии транскрипции. Негистоновые белки также являются мишенями для деацетилирования, которое модулирует их активность [181].

У человека возможно различить семь сиртуинов (SIRT1-7). Их каталитический домен состоит из 275 аминокислот и является общим для всех членов семьи [107].

Используя филогенетический анализ, семь сиртуинов млекопитающих (SIRT1-7) можно разделить на четыре класса: SIRT1-3 относятся к классу I, SIRT4 – к классу II, SIRT5 – к классу III, а SIRT6-7 – к классу IV [99].

Сиртуины млекопитающих также могут быть классифицированы в соответствии с их субклеточной локализацией. SIRT1 обнаруживается в ядре и цитозоле, SIRT6 – в ядре, а SIRT7, как сообщается, располагается непосредственно в ядрышке. SIRT2 сосредоточен, преимущественно, в цитоплазме [120], SIRT3, SIRT4 и SIRT5 – в митохондриях, что было подтверждено экспериментально [122].

Разнообразие в субклеточной локализации способствует изменчивым биологическим функциям отдельных членов семьи, интерес к которым возник после опубликованных Kaeberlein M. и соавт. (1999) результатов исследования, демонстрирующих способность SIRT2 удлинять продолжительность жизни дрожжей Saccharomyces cerevisiae до 70% [132]. Дальнейшие исследования показали, что сверхэкспрессия сиртуина приводит к увеличению продолжительности жизни и у других модельных организмов, таких как Caenorhabditis elegans и Drosophila melanogaster, и даже высших организмов, таких как мыши [134]. Таким образом, исследования сиртуинов млекопитающих до настоящего времени были сосредоточены на их роли в старении и связанных со старением болезнях.

Существует множество дополнительных механизмов регуляции, которые способствуют активности и функциональной специфичности сиртуинов.

Houtkooper и соавт. (2012) описали такие регуляторные механизмы, как транскрипционная регуляция, включая различные транскрипционные факторы, микроРНК, посттрансляционную регуляцию, межбелковые взаимодействия, и регуляцию с помощью малых молекул [120]. Учитывая известный факт, что стимулы окружающей среды, включая ограничение калорий, контролируют активность сиртуинов, их можно считать чувствительными к стрессу ферментами, которые управляют клеточной адаптацией [186].

Принимая в расчет разнообразие белков, контролируемых путем реакции ацетилирования лизина, можно говорить о том, что сиртуины являются одними из основных регуляторов клеточных активностей, включая восстановление ДНК, экспрессию генов, метаболизм, активность теломер, апоптоз, дифференцировку клеток жировой ткани, выработку глюкозы, чувствительность к инсулину, окисление жирных кислот, нейрогенез, воспаление и старение [154].

Процессы старения связаны с многочисленными изменениями на различных уровнях: органном, тканевом, а также клеточном. Увеличение повреждения ДНК с возрастом является результатом нарушения эффективности систем репарации ДНК. Считается, что повреждение ДНК является основной причиной клеточного старения [154]. Это касается как репликативного (критически короткие теломеры рассматриваются как разрывы двухцепочечной ДНК), так и стрессового (окислительного) старения. Повреждение ДНК связано с нормальным функционированием клеток, и, при достаточной эффективности системы репарации, продукты распада в клетке не накапливаются. Возрастное снижение способности восстанавливать ДНК вызывает увеличение накопления повреждений и, как следствие, старение клеток [107]. Связанное с сиртуином подавление клеточного старения, в основном, обеспечивается предотвращением истощения теломер и содействием восстановлению повреждения ДНК. Сиртуины играют жизненно важную роль в поддержании целостности генома, способствуя сохранению нормального состояния конденсации хроматина и реагируя на повреждение и восстановление ДНК [154].

Ford и соавт. (2006) обнаружили, что SIRT7 является частью механизма транскрипции РНК и экспрессируется в ядрышках, где он может связываться с гистонами и позитивно регулировать транскрипцию ДНК [95]. Dryden и соавт. (2003) отмечали, что SIRT2 может транслоцироваться в ядро, где он участвует в регуляции клеточного цикла [86], а SIRT3, находящийся в ядре, транслоцируется в митохондрии в ответ на стресс, например, повреждение ДНК [204].

Обнаруженная изменчивость экспрессии сиртуинов в сетчатке подчеркивает их регуляторные функции в тканях глаза. Все сиртуины показали значительную суточную вариабельность в сетчатке. Уровни м-РНК сиртуинов, за исключением SIRT6, были повышены в темной фазе. Однако этот светочувствительный эффект отсутствует в мозге и печени, что позволяет предположить, что сиртуины могут регулироваться тканеспецифическим или органоспецифичным образом [58, 57].

SIRT1, относящийся к классу ядерных сиртуинов, лучше всего изучен в семействе. Он действует как регулятор транскрипции с целью подавления экспрессии генов путем стабилизации структуры хроматина. SIRT1 деацетилирует гистоны H3, H4 и H1 и более 50 негистоновых белков, включая DNMT1 (фактор, ответственный за метилирование ДНК), факторы транскрипции и белки репарации ДНК, регулирует экспрессию обратной транскриптазы теломер, необходимой для их удлинения, и поддерживает целостность теломер [153].

В дополнение к подавлению старения митотических клеток, сиртуин модулирует старение стволовых клеток и необходим для поддержания их самообновления [248]. Считается, что он играет роль в поддержании эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и, по-видимому, участвует в их развитии после дифференцировки. Действие SIRT1 варьируется в зависимости от условий окружающей среды: потеря SIRT1 в нормальных условиях не вызывает дифференцировку, однако в условиях окислительного стресса SIRT1 обеспечивает поддержание стволовых клеток [114, 68].

Сигнальные пути, которые регулируют функцию стволовых клеток, имеют решающее значение для нормального развития эмбрионов и гомеостаза тканей взрослых. Эти пути строго контролируются эпигенетической регуляцией, такой как

метилирование ДНК и модификация гистонов [223]. Поэтому неудивительно, что сиртуины, в частности SIRT1, взаимодействуют с различными компонентами этих сигнальных сетей. Например, раннее эмбриональное развитие считается нормальным у большинства мышей, нокаутированных по сиртуинам, однако нокаут SIRT1 приводит к значительной летальности во время эмбриональной стадии или вскоре после рождения, обусловленной серьезными дефектами развития [114].

Учитывая, что баланс между дифференцировкой клеток и самообновлением имеет решающее значение для регенерации тканей, ранние исследования выявили роль сиртуинов как регуляторов дифференцировки в нескольких типах клеток. SIRT1 участвует в дифференцировке мышц, в условиях повреждения спинного или головного мозга способствует дифференцировке в сторону астроглиальной линии, а не нейрональной [100, 193]. Также было показано, что SIRT1 способен подавлять дифференцировку индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [186].

Суммарный эффект SIRT1 на клетки эндотелия контролирует рост сосудов и обеспечивает их защиту от атеросклероза и старения. Сиртуины являются сенсорами питательных веществ, реагируя на изменение количества и качества питания, при этом, низкокалорийная диета стимулирует синтез SIRT. Ограничение калорийности пищевого рациона индуцирует ядерную локализацию SIRT1, что ассоциируется с повышением резистентности к ишемии [10].

Снижение SIRT1 с использованием фармакологических ингибиторов, способствует возникновению процессов, подобным старению, в эндотелиальных клетках. Кроме того, фармакологическое ингибирование SIRT1 с использованием никотинамида усиливает образование и зрелых нервных клеток [121].

Некоторые исследования продемонстрировали снижение экспрессии SIRT1 во время процесса старения сетчатки, но усиление экспрессии SIRT1 обратило вспять дегенерацию сетчатки. Эти результаты позволяют предположить, что увеличение экспрессии SIRT1 может защитить нейроны сетчатки и зрительные функции [256]. Ряд исследований in vitro показал, что окислительный стресс и воспаление снижают функции SIRT1 и уровень метилирования в клетках пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Данный факт частично подтверждает, что экспрессия SIRT1

снижалась в зависимости от возраста в клетках ПЭС и сетчатки при ВМД [173, 174, 172]. При этом экспрессия SIRT1 была выше в ПЭС и клетках сетчатки у пациентов с хорионеоваскулярной мембраной при экссудативной форме ВМД, чем в глазах доноров без ВМД. Ингибирование SIRT1 в клетках ПЭС коррелировало со значительно сниженной секрецией трех мощных проангиогенных цитокинов: ангиогенина, фактора роста тромбоцитов BB (PDGF-BB) и фактора роста эндотелия сосудов A [168, 67].

Репрессированный SIRT1 вызывает нарушение митохондриальной активности в ПЭС, такое же которое наблюдается при ВМД [103].

Роль SIRT1 была изучена и при таких офтальмологических заболеваниях как увеиты, оптические невриты, катаракта, диабетическая ретинопатия, глаукома и дистрофии роговицы. SIRT1 способствует заживлению и защите регенераторной способности роговицы, посредством микроРНК, увеличивает жизнеспособность ганглиозных клеток сетчатки в условиях гипоксии, облегчает воспаление путем подавления пролиферации Т-клеток, продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации лейкоцитов, SIRT1 может защищать пролиферативное прогрессирование диабетической ретинопатии, а уровень SIRT1 в водянистой влаге у пациентов со старческими изменениями хрусталика были положительно коррелированы с тяжестью ядерной катаракты [267, 147, 264, 160].

Исследование Chen Z. и соавт. у китайцев продемонстрировало, что полиморфизм rs12778366 в промоторной области SIRT1 был значительно связан с ВМД в рецессивной и кодоминантной моделях [71]. В мышиной модели светоиндуцированной дегенерации сетчатки активность SIRT1 сетчатки была значительно снижена [148].

Одним из проявлений патологических изменений при ВМД являются друзы. Считается, что амилоид-бета (Aβ), как известный компонент друз, вызывает воспаление, способствующее развитию ВМД [125]. Активация SIRT1 ослабляла Aβ-индуцированное воспаление и была необходима для защиты клеток ПЭС [69]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что ресвератрол, активатор SIRT1, может

ослаблять вызванную Aβ токсичность [156]. Таким образом, поддержание целостности барьера в ПЭС путем блокирования действия Aβ или активации SIRT1 может быть рассмотрено в качестве нового подхода к лечению ВМД.

1.6 Лечение возрастной макулярной дегенерации. Коморбидность генетических особенностей и ответа на anti-VEGF терапию

Для лечения «сухой» формы заболевания до сих пор не разработано эффективных методов лечения. В настоящее время в лечении пациентов с «сухой» формой ВМД большое значение имеют мероприятия, направленные на исключение модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования заболевания и назначение препаратов и их комбинаций, а также физиотерапевтических методов лечения, включающих в себя витамины А, группы В, Е, Д и С, зеаксантина и лютеина, цинка и меди, β-каротина с целью формирования антиоксидантной защиты и поддержания биохимического равновесия в тканях внутренних оболочек глаза [13, 49, 14, 37, 29, 16]. Эффективность ресвератрола уже не раз был отмечена в офтальмологической практике [41, 40]. Он представляет собой природный фитоалексин. Ресвератрол существует в двух изомерных формах, а именно транс-ресвератрол и цис-ресвератрол. Транс-ресвератрол является преобладающей биоактивной формой ресвератрола и, как известно, проявляет широкий спектр фармакологических свойств, включая антиоксидантные, противораковые, антимутагенные, нейропротекторное, кардиозащитное, противовоспалительное и антивозрастное действие [184].

Системное введение ресвератрола не только значительно восстанавливало активность SIRT1 сетчатки, но также восстанавливало гистологическое и функциональное повреждение сетчатки. Было доказано, что ресвератрол ингибирует ось передачи сигналов HIF-1α/VEGF/VEGF-рецептор частично через SIRT1, что делает возможность оценить его влияние на антиангиогенную терапию при влажной форме ВМД [257]. Kang J. H. и соавт. обнаружили, что ресвератрол и его аналоги защищают клетки сетчатки и вызванного HEV-излучением фотоповреждения

[135]. Он так же способен снижать вызванное гипергликемией повреждение окислительным стрессом [234], ослаблять апоптоз сетчатки, вызванный гипоксией [245], снижать окислительный стресс РПЭ и, как известно, оказывает антиангиогенное действие [151]. В исследовании Richer и соавт. сообщилось об улучшениях структуры и функции сетчатки у трех пациентов с ВМД, в течение длительного периода (от двух до трех лет) принимавших ресвератрол [198]. Новейшие исследования демонстрируют, что ресвератрол может оказывать антивозрастное действие на сетчатку, регулируя митохондриальную активность частично SIRT1 зависимым способом [232].

Данные методики имеют доказательные основы в качестве эффективных методов профилактики и влияния на прогрессирование заболевания, однако, повернуть вспять уже возникшие изменения они не могут. На сегодняшний момент перспективным методом, подающим большие надежды, являются клеточные технологии [13, 30, 217, 123].

В настоящее время не разработано этиологического лечения влажной формы ВМД. Основные подходы к терапии являются патогенетическими, эффективность их ограничена. В настоящее время применяются следующие «методы терапии влажной формы ВМД: лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), фотодинамическая терапия (ФДТ) и интравитреальные инъекции (ИВИ) антиангиогенных препаратов (анти-VEGF препараты, ингибиторы ангиогенеза). ЛКС и ФДТ имеют ограниченное применение и используются, в основном, для лечения особых форм неоваскулярной ВМД, а также очагов ХНВ, имеющих экстрафовеолярную локализацию. Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, применение ингибиторов ангиогенеза является золотым стандартом лечения влажной формы ВМД» [23, 39, 21].

В настоящее время ранибизумаб (Lucentis ™) и бевацизумаб (Avastin ™) и афлиберцепт (Eylea ™), гибридный белок, который включает внеклеточные домены рецепторов VEGF 1 и 2, продемонстрировали свою эффективность при ХНВ [83].

Хотя большинство пациентов хорошо переносят лечение анти-VEGF препаратами, около 10–15% плохо реагируют и теряют зрение [226]. Возможные значительные различия в ответе на терапию объясняются существованием нескольких анти-VEGF-агентов с различными молекулярными конфигурациями и зависят от множества факторов, включая возраст пациента, характеристику и продолжительность поражения, исходную остроту зрения и наличие определенных аллелей генотипа [9]. Однако, задержка в лечении или оценке результатов лечения признана основной причиной неудовлетворительной терапии [22, 6]. Выявление фармакогенетических ассоциаций может помочь проложить путь к индивидуализированному лечению нВМД.

Фармакогенетика полиморфизма VEGF-A rs833061 может играть положительную роль в ответ на терапию анти-VEGF: была определена взаимосвязь между наличием генотипа CT и положительным результатом терапии анти-VEGF [243]. Генотип TT VEGF-A rs943080 связан с относительно слабым ответом на препараты против VEGF. Следовательно, пациентам с генотипом TT может потребоваться более высокая и более частая дозировка препаратов против VEGF. Что касается гена VEGFR2, генотип CC rs2071559 показывает лучшую среднюю чувствительность сетчатки в ответ на лечение препаратами против VEGF [139].

Аллели фактора комплемента H (CFH) показали самую сильную фармакогенетическую связь с лечением нВМД. Генотип CFH Y402H может влиять на ответ на терапию анти-VEGF: гомозиготность по аллелю C в гене CFH была связана с плохим ответом на лечение анти-VEGF, а пациенты с хотя бы одним аллелем T лучше реагируют на лечение. Также пациенты с генотипом CC показывают значительно меньшее улучшение остроты зрения после лечения, чем у пациентов с генотипами TC и TT [150, 119].

Существенная ассоциация наблюдалась при полимофризме HTRA1 rs11200638 и генотипе GG с плохим ответом на лечение ранибизумабом у пациентов, имеющих высокую экспрессию HTRA1. Таким образом, отсутствие эффекта на лечение у носителей генотипа GG может быть связано со сверхэкспрессией генов HTRA1 [179].

Была идентифицирована ассоциация между полиморфизмами OR52B4 и ответом на лечение ранизумабом у пациентов европейского происхождения. При этом аллель C полиморфизма rs10158937 ассоциирована с лучшим ответом на терапию по результатам коротко- и долгосрочных наблюдений, а аллель G полиморфизма rs4910623 показала связь с худшим прогнозом в отношении данной терапии [197].

Объединенные результаты показали, что носительство аллеля G ARMS2 A69S представляет лучший клинический прогноз при использовании данного способа лечения [259]. Это согласуется с результатами исследования Nakai и соавт.: аллель G ARMS2 A69S (rs10490924) была связана с более низкой вероятностью повторного лечения после терапии афлиберцептом [182].

Различные аллели гена, кодирующие ApoE, показали разные ответы в сохранении остроты зрения на лечение анти-VEGF. Пациенты с аллелем APOE ε4 показали более высокую остроту зрения после лечения препаратами анти-VEGF, чем пациенты с аллелем APOE ε2 [239].

Недавний отчет, включающий 919 японских пациентов, показал возможную связь четырех полиморфизмов (ZPLD1 rs17822656, KCNMA1 rs76150532, PLXNC1 rs17296444 и EXOC5 rs75165563) с отсутствием ответа на антиангиогенную терапию [51].

Вместе с тем данные о существовании фармакогенетических взаимодействий между этими вариантами генов в отношении анти-VEGF терапии остаются противоречивыми, а исследований в данной области недостаточно [8].

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемой группы пациентов

Исследование проводилось на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в городском московском офтальмологическое центре ГБУЗ ГКБ им С. П. Боткина ДЗМ и НИИ Общей патологии и патофизиологии.

Обследовано 210 пациентов (306 глаз). Средний возраст – 70,83±10,44 лет. Из них 140 пациентов (33 мужчины, 107 женщин) составили основную группу, в которую вошли пациенты с ВМД, а 70 пациентов – группу контроля. Согласно задачам диссертационной работы 96 пациентам (26 мужчин и 70 женщин), средний возраст которых составил 70,96±9,72 лет, проводись диагностические манипуляции, а 44 пациентам (37 женщин, 7 мужчин; средний возраст 73,11±9,19 лет) – наряду с диагностическими процедурами, проводилось лечение препаратом афлиберцепта по фиксированной схеме с проведением загрузочных инъекций (три инъекции с интервалом в 1 месяц).

В группу контроля вошли 22 мужчины и 48 женщин без патологических изменений на глазном дне, характерных для ВМД. Средний возраст – 69,23±11,91 лет.

Критерием включения для основной группы был установленный диагноз ВМД, сухой или влажной форм на одном или двух глазах.

Для группы контроля: отсутствие патологических изменений макулярной области, характерных для ВМД.

Критериями невключения были любые другие глазные заболевания, которые могут повлиять на результат и анализ результатов, общие соматические заболевания в стадии суб- или декомпенсации и наличие аутоиммунных или онкологических заболеваний.

Для анализа возрастных морфогенетических особенностей 96 пациентов основной группы были распределены по следующим подгруппам согласно классификации ВОЗ (2016 г.):

1. 45–59 лет (средний возраст). 18 пациентов (36 глаз), из них 9 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов в группе составил 55,17±4,33 года.

2. 60–74 года (пожилой возраст). 38 пациентов (76 глаз), из них 7 мужчин и 31 женщина. Средний возраст пациентов в группе составил 69,29±4,11 года.

3.75–90 лет (старческий возраст). 40 пациентов (80 глаз), из них 10 мужчин и 30 женщин. Средний возраст пациентов в группе составил 79,65±3,27 года.

Для анализа ассоциации генетических особенностей и тяжести течения ВМД глаза 96 пациентов основной группы были распределены по следующим подгруппам согласно классификации AREDS:

1. Ранняя стадия ВМД (категория 2 AREDS). Женщин 34 и мужчин 20 (54 глаза). Средний возраст пациентов составил 70,22±9,97 года.

2. Промежуточная стадия ВМД (категория 3 AREDS). Женщин 37 и 7 мужчин (44 глаза). Средний возраст пациентов составил 71,64±9,09 года.

3. Поздняя стадия ВМД (категория 4 AREDS). Женщин 67 и мужчин 24 (91 глаз). Средний возраст пациентов составил 71,71±9,29 года.

2.2 Методы обследования пациентов

2.2.1 Стандартные офтальмологические методы обследования

Всем пациентам проводили стандартные офтальмологические методы обследования: сбор анамнеза, рефрактометрию на приборе «Canon» (Full Auto Refkeratometer RK-F1, визометрию при помощи проектора оптотипов «Tomey (TCP-1000)» и стандартного набора стекол (в исследовании анализировалась МКОЗ), тонометрию при помощи пневмотонометра «Huvitz (HNT-7000)». Биомикроскопическое и офтальмоскопическое исследование выполняли с помощью щелевой лампы «Topcon (SL-1E)». Стекловидное тело и глазное дно исследовали в условиях максимального мидриаза с 3-зеркальной линзой Гольдмана.

2.2.2. Сбор данных анамнез и клинико-диагностических заключений

Сбор анамнестических данных и клинико-диагностических данных проводился с анализом, сопутствующим заболеваний и факторов риска развития ВМД. У пациентов учитывалась следующая сопутствующая патология: женский пол, отя-

гощенный по ВМД семейный анамнез, курение, высокий индекс массы тела, сниженная двигательная нагрузка, атеросклероз, гиперлипидемия (высокий уровень холестерина в крови), гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфракты и инсульты в анамнезе, высокий уровень фибриногена плазмы крови, повышенный уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, сахарный диабет, хронические заболевания ЖКТ, прием антиоксидантных препаратов.

2.2.3 Специальные офтальмологические методы обследования

Фоторегистрация глазного дна (ФРГД) проводилась на фоторегистраторе цифровой фундус-камеры (Visucam 500) фирмы «Zeiss», Германия (part number: 000000-1781-493_GA_GB_230710, 2010г.); эксплуатация part number 000000-1781-493_GA_GB_230710, 2010 г. Visucam 500 использует принцип офтальмоскопа современной фундус-камеры и отражает глазное дно под углом поля зрения 45° или 30°. Аппарат работает в бесконтактном режиме.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) проводили на RTVue – 100, фирмы «Optovue», США (model: RT100-2, part number: 300-42929, 2009 г.) и Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering).

ОКТ 96 пациентам основной группы и пациентам группы контроля проводилась на RTVue-100, фирмы «Optovue». При проведении исследования были использованы следующие протоколы сканирования:

1. Скан «EMM6» – 12 радиальных сканов, дает карту центральной части макулы с помощью паттерна радиального скана.

2. 3D Macular – сканирование центральной области сетчатки с выводом данных в 3-мерную картину.

3. Скан EMM5 – карта макулы 5×5 мм.

Анализируемые показатели были разделены на группы исчисляемых и неисчисляемых. Критерии из группы неисчисляемых оценивались наличием или отсутствием таковых. В них вошли: небольшое количество мелких друз (диаметр менее 63 микрон), множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон), изменения пигментного эпителия (дефекты или

атрофия ПЭС), множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (> 125 мкм), твердые (нодулярные) истинные друзы, мягкие (экссудативные) истинные друзы, кутикулярные псевдодрузы, ретикулярные псевдодрузы, пахидрузы, географическая атрофия, не затрагивающая центр макулы, географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в области фовеолы, субретинальный фиброзный очаг (хориоретинальный рубец), дисковидный рубец, дефекты эллипсоидной зоны, твёрдый экссудат, ретинальные кровоизлияния, хориоидальная неоваскуляризация.

Группу исчисляемых показателей составляли: толщина сетчатки в fovea, parafovea и perifovea, объем сетчатки fovea, parafovea и perifovea, максимальная высота отслойки пигментного эпителия, максимальная высота отслойки нейросенсорной сетчатки, максимальный диаметр кист нейроэпителия.

Для проведения ОКТ макулярной зоны 44 пациентам основной группы использовали Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering) в режиме «офтальмоскопия» в инфракрасном спектре + СОКТ (IR + OCT) в высоком разрешении (High Res.). Использовали линейный скан через фовеа 10,0 мм, состоящий из 1536 А-сканов, и анализировали цифровое изображение в стандартном программном обеспечении прибора.

Микропериметрия была проведена 96 пациентам основной группы на фундус-микропериметре MAIA (CenterVue, Италия, model: TES2 23LTAO0413 W68 2505 15Z, part number: 00017609, 2010 г.). Для оценки светочувствительности центральной зоны сетчатки использовался протокол Full Threshold (Expert Exam) 4-2. При данном исследовании аппарат последовательно воспроизводит 37 стимулов, расположенных по всем меридианам в 30° от точки фиксации, определяемой автоматически. Яркость стимулов от 0 до 36 dB. Размер стимула Goldmann III, длительность проецирования 200 мс. По окончании аппарат самостоятельно рассчитывает средний показатель светочувствительности центральной зоны сетчатки в децибелах (dB). Аппарат также оценивает стабильность фиксации взора, выдавая отчет в виде трех возможных вариантов

– нестабильная фиксация взора, возможно нестабильная, стабильная. В качестве основного показателя рассматривали Aver. Thresh. (dB), отражающий светочувствительность центральной зоны сетчатки.

2.3. Методики забора биоматериала для молекулярно-генетического исследования

Биоматериалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы буккального эпителия и образцы эпителия роговицы. Методика забора образцов клеток буккального эпителия и клеток роговицы соответствовала стандартным лабораторным протоколам (https://helix.ru/site/page/61#collect_conjunctiva; https://helix.ru/ site/page/61#collect_buccal).

2.3.1 Методика забора образцов буккального эпителия

Перед проведением исследования пациенты воздерживались от приема пищи в течение 3–4 часов.

Ход забора:

1) подготовить флакон с транспортной средой ПЦР («Эппендорф») и два стерильных зонда;

2) промаркировать флакон (наклеить на него опознавательный код);

3) вскрыть стерильную упаковку первого зонда;

4) попросить пациента запрокинуть голову, открыть рот и постараться не двигаться во время процедуры забора;

5) ввести зонд в полость рта в щечно-десневой карман (в этом месте скапливается большое количество слущенного эпителия), слегка прижать его рукой снаружи, зажав между щекой и десной;

6) возвратно-поступательными движениями, вращая зонд пол-оборота вправо, пол-оборота влево провести несколько раз (не менее 5), собирая клетки внутреннего эпителия;

7) вывести зонд из полости рта и перенести его во флакон;

8) погрузив рабочую часть зонда в транспортную среду, вращать зонд в течение 10 секунд, избегая разбрызгивания раствора;

9) вынуть зонд из раствора, прижимая его к стенке флакона и, отжав избыток жидкости, удалить зонд;

10) вскрыть стерильную упаковку второго зонда и повторить процедуру забора для другой щеки, собирая материал в тот же флакон;

11) плотно закрыть флакон;

12) хранение флакона осуществлялось в холодильнике с температурой +2…+8 °С.

2.3.2 Методика забора образцов биоматериала с роговицы.

Забор биоматериала с роговицы проводился после однократной инстилляции местного анестетика (проксиметакаина гидрохлорид 5 мг, торговое название «Алкаин» ALCON-COUVREUR N.V., S.A. (Бельгия), капли глазные рег. № П N012071/01 от 06.08.10) в исследуемый глаз. Аллергических или побочных эффектов на местный анестетик не отмечалось ни у кого из участников исследования.

Ход забора:

1. Промаркировать флакон с транспортной средой ПЦР («Эппендорф») (наклеить на него опознавательный код).

2. Открыть упаковку со стерильным зондом.

3. Попросить пациента запрокинуть голову, постараться не двигаться во время произведения забора биоматериала.

4. Большим пальцем левой руки опустить нижнее веко одного из глаз, одновременно приподнимая указательным пальцем верхнее веко того же глаза, максимально обнажая конъюнктиву.

5. Стерильным зондом, находящимся в правой руке, сделать 2–3 круговых движения сначала по зоне лимба.

6. Перенести зонд во флакон с транспортной средой.

7. Погрузив рабочую часть зонда в транспортную среду, вращать зонд в течение 3–5 секунд, избегая разбрызгивания раствора.

8. Вынуть зонд из раствора, прижимая его к стенке флакона и, отжав избыток жидкости, удалить зонд и закрыть флакон.

9. Повторить указанные действия с парным глазом.

10. Хранение флакона осуществлялось в холодильнике с температурой +2…+8 °С.

2.4. Молекулярно-генетические исследования

Исследования проводились на базе ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» под руководством д. б. н. И. Н. Сабуриной.

Выделение ДНК из клеток буккального эпителия и клеток эпителия роговицы проводили стандартным методом с использованием протеиназы К и фенол-хлороформа (методом фенол-хлороформной экстракции с лизисом клеток с помощью SDS и протеиназы К). Высокомолекулярную ДНК высушивали при комнатной температуре и растворяли в ТЕ буфере, в таком виде ДНК хранили при минус 20 ºС (хранение ДНК осуществляли при температуре минус 20 ºС). Все экстракции ДНК были выполнены только одним исследователем.

Количество выделенной ДНК оценивалось на спектрофотометре NanoDrop 1000, в режиме анализа двуцепочечной ДНК – dsDNA-50. Качество ДНК оценивалось по соотношению длинны волны 260/280 при измерении концентрации ДНК на спектрофотометре NanoDrop 1000 в режиме анализа двуцепочечной ДНК – dsDNA-50 (отношение А260/А280 для чистой ДНК должно быть в диапазоне 1,8–2,0).

Генотипирование полиморфного локуса rs12778366 гена SIRT1 проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием технологии конкурирующих зондов TaqMan. Специфические праймеры были синтезированы компанией ЗАО «Евроген». Последовательность олигонуклеотидных праймеров: rs12778366F – CCACGCAACCAAAGATGGTTTT, rs12778366R – TCCCTGAAATTCTGGCACACTG.

Реакционная смесь для полиморфного локуса rs12778366 генеf SIRT1, в объеме 30 мкл, содержала 1–10 ng ДНК, 65 mM Tris–HCl (pH 8.9), 16 mM (NH4)2SO4, 0,05 % Tween 20, 2,5 mM MgCl2, 0,2 mM dNTP, 0,3 μM соответствующих праймеров, 0,1 μM зонд, 1 ед. акт. TaqDNA полимеразы.

Амплификация проводилась на программируемом амплификаторе CFX 96 (Bio-Rad, США) с использованием пары специфических праймеров и двух зондов при следующих условиях термоциклирования: начальная денатурация 2 мин при

95 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 95 °C, – 20 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °C – 30 сек, с детекцией флуоресценции на каждом цикле.

Анализ длины теломер в клетках буккального эпителия и клетках эпителия роговицы проводился методом ПЦР в реальном времени на программируемом амплификаторе CFX 96 (Bio-Rad, США) по взятому из литературы оригинальному протоколу (Cawthon, 2002) [1], с использованием специфических праймеров: *tel1b* [5'-CGGTTT(GTTTGG) $_5$ GTT-3'] и *tel2b* [5'-GGCTTG (CCTTAC) $_5$ CCT-3']. В качестве однокопийного референсного гена взят ген бэта-гемоглобин.

Для амплификации гена бэта-гемоглобина использовали следующие праймеры: *Hgb1* [5′-GCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGC-3′] и

Hgb2 [5′-CACCAACTTCATCCACGTTCACC3′].

Реакционная смесь для анализа длины теломер содержала 1–10 нг геномной ДНК, 20 мм Трис-HCl, pH 8,4; 1,5 mM MgCl2; 0,2 mM dNTP; 0,27 μM tel1b праймер; 0,9 μM tel2b праймер; 1% DMSO (dimethylsulfoxide); 0,2× Syber Green I; 1,25 ед. акт. DNA полимеразы в конечном объёме 15 мкл буфера для ПЦР. Реакционная смесь для анализа гена миостатина содержала 1–10 нг геномной ДНК, 20 мм Трис-HCl, pH 8,4; 1,5 mM MgCl2; 0,2 mM dNTP; 0,3 μM MST1; 0,9 μM MST1; 1% DMSO; 0,2×Syber Green I; 1,25 ед. акт. DNA полимеразы в конечном объёме 15 мкл буфера для ПЦР.

Амплификация проводилась при следующих условиях: начальная денатурация 5 мин при 95 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 95 °C, – 20 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °C – 30 сек, с детекцией флуоресценции на каждом цикле.

Реакционная смесь для анализа бета-гемоглобина содержала 1–10 нг геномной ДНК, 20 мм Трис-HCl, pH 8,4; 1,5 mM MgCl2; 0,2 mM dNTP; 0,3 μM *Hgb1* праймер; 0,9 μM *Hgb2* праймер; 1% DMSO; 0,2×Syber Green I; 1,25 ед. акт. DNA полимеразы в конечном объёме 15 мкл буфера для ПЦР.

Амплификация проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95 °C; затем 35 циклов, включающих денатурацию при 95 °C, – 15 сек,

отжиг праймеров при 58 °С – 20 сек и последующую элонгацию при 72 °С – 20 сек, с детекцией флуоресценции на каждом цикле.

Для каждого образца делалось три повторности теломерной реакции и три повторности контрольной реакции. Из дальнейшего анализа исключался образец, если кривые амплификации образца в трех повторах имели стандартное отклонение больше 0,5.

Все полученные данные проанализированы с помощью программного обеспечения CFX Manadger TM, (Bio-Rad). Относительную длину теломер оценивали по показателю T/S, который рассчитывали, как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий референсного гена.

2.5 Статистические методы обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных исследования проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS STATISTICA Version 20.0 и Microsoft Office Excel 2016.

В качестве основных показателей для сравнительного анализа применяли среднее значение (M), стандартную ошибку средней величины (m), стандартным отклонением от среднего значения (s), показателей достоверности различий по Стьюденту (p). Результаты были представлены как в абсолютных, так и относительных (проценты от показателей нормы) значениях.

Достоверность различий между двумя группами проверяли с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Сравнения трех и более групп по числовым показателям осуществлялись с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллеса. Статистическая достоверность различий групп для бинарных и номинальных показателей осуществлялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых групп, и на основе метода МакНеймера в случае зависимых групп. Анализ взаимосвязей проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Анализ динамики показателей для сравнения двух периодов осуществлялся на основе непараметрического теста Уил-

коксона, в случае сравнения трех и более измерений – на основе непараметрического критерия Фридмана. Для анализа влияния сразу нескольких независимых переменных на зависимую использовался многофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Точку максимального расхождения между группами по возрасту определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Уровень значимости считался значимым при $p \leq 0,05$.

Для определения достоверности между сравниваемыми группами по частотным характеристикам генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в гене SIRT1 использовали тесты равновесия Харди – Вайнберга. Идентификация ассоциаций проводилась методом в программе DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) в режиме свободного доступа (http://ihg.gsf.de/ cgi-bin/hw/hwa1.pl). Анализ тенденций проводили с использованием общей, доминантной, рецессивной и аллельной моделей наследования. Достоверными считали различия при уровне ошибки $p \leq 0,05$. Сила ассоциации анализируемых признаков определялась с помощью величины отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) при 95%-м уровне значимости. Предполагаемый фактор риска считался значимым для развития патологии при значении показателя ОШ с поправкой на ДИ больше единицы.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Взаимосвязь особенностей клинического течения возрастной макулярной дегенерации с полиморфным локусом rs12778366 гена SIRT1 и длиной теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы

В соответствии с целью и задачами было выделено 4 этапа исследования. Первым этапом проводилось сравнение 96 пациентов основной группы и группы контроля с целью выявления ведущих факторов риска ВМД, оценка возрастно-половых и клинических показателей в зависимости от генотипов в основной группе, а также выявление ассоциации полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 с риском развития возрастной макулярной дегенерации. Кроме того, проводилось сравнение длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы между основной и контрольной группами и оценка длины теломер в зависимости от генотипов в основной группе.

3.1.1. Сравнение основной и контрольной групп с целью выявления ведущих факторов риска возрастной макулярной дегенерации.

При анализе исследуемых групп достоверных отличий в средних возрастных показателях не выявлено (p = 0,4596). Распределение пациентов по полу в основной и контрольной группах также не имело статистической разницы (p = 0,4468) (Таблица 1).

Таблица 1.

Характеристики пациентов основной и контрольной групп по возрасту и полу

Показатель	*Группа*		*Уровень P*
	Основная (N = 96)	Контрольная (N = 70)	
Возраст, M±S, лет	70,96±9,72	69,23±11,91	0,4596
Пол, n (%)			
Женский	71 (73,96%)	48 (68,57%)	0,4468
Мужской	25 (26,04%)	22 (31,43%)	

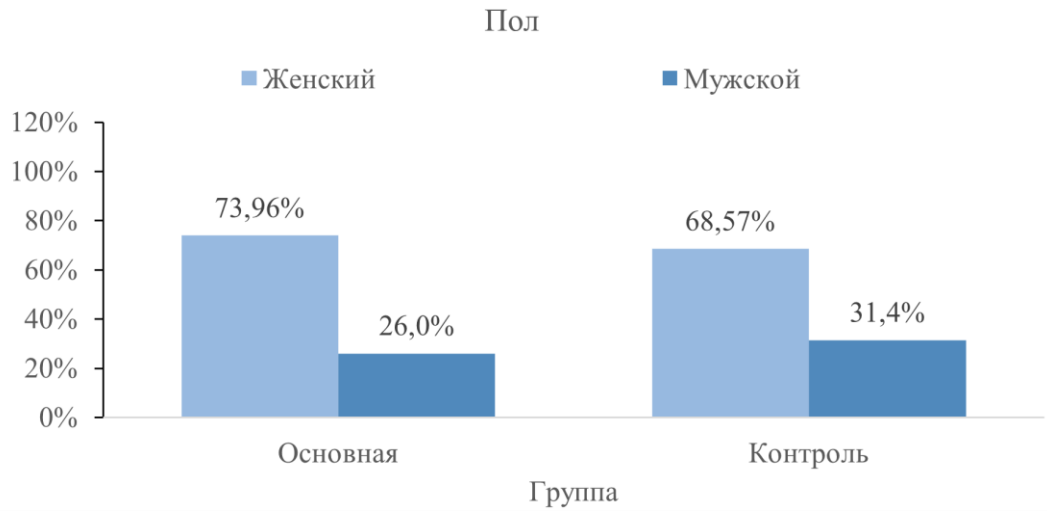


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу в основной и контрольной группах

При сравнительном анализе факторов риска между исследуемыми группами выявлены достоверные различия таких показателей, как высокий ИМТ, атеросклероз, сахарный диабет, светлый цвет радужки, ишемическая болезнь сердца, сниженная двигательная нагрузка и прием антиоксидантных препаратов (Таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение факторов риска возрастной макулярной дегенерации в основной и контрольной группах

Показатель	*Основная (N = 96)*	*Контрольная (N = 70)*	*Всего*	*Уровень P (df = 1)*
Курение	13 (13,54%)	11 (15,71%)	24	0,6943
Семейный анамнез	14 (14,58%)	8 (11,43%)	22	0,5539
Высокий ИМТ	29 (30,21%)	9 (12,86%)	38	0,0086
Атеросклероз	46 (47,92%)	16 (22,86%)	62	0,0010
Гипертоническая болезнь	87 (90,62%)	62 (88,57%)	149	0,6665
Хроническая ишемия голов-ного мозга	33 (34,38%)	17 (24,29%)	50	0,1617
Высокий уровень фибриногена плазмы	21 (21,88%)	10 (14,29%)	31	0,2153
Гиперлипидемия	35 (36,46%)	22 (31,43%)	57	0,5003
Сахарный диабет	12 (12,50%)	2 (2,86%)	14	0,0273
Остеохондроз	31 (32,29%)	20 (28,57%)	51	0,6079
Хронические заболевания ЖКТ	50 (52,08%)	42 (60,00%)	92	0,3109
Цвет радужки (светлый)	64 (66,67%)	34 (48,57%)	98	0,0192

Продолжение таблицы 2				
Показатель	*Основная (N = 96)*	*Контрольная (N = 70)*	*Всего*	*Уровень P (df = 1)*
Сниженный гемоглобин	4 (4,17%)	2 (2,86%)	6	0,6553
ОНМК	6 (6,25%)	2 (2,86%)	8	0,3135
Инфаркт миокарда	8 (8,33%)	4 (5,71%)	12	0,5199
Ишемическая болезнь сердца	59 (61,46%)	29 (41,43%)	88	0,0107
Повышенное СОЭ	14 (14,58%)	5 (7,14%)	19	0,1370
Гиподинамия	46 (47,92%)	8 (11,43%)	54	< 0,0001
Прием антиоксидантных препаратов	87 (90,62%)	52 (74,29%)	139	0,0048

Высокий ИМТ отмечался у 30,21% пациентов основной группы, что выше на 17,4% по отношению к группе контроля (p = 0,0086) (Рисунок 2).

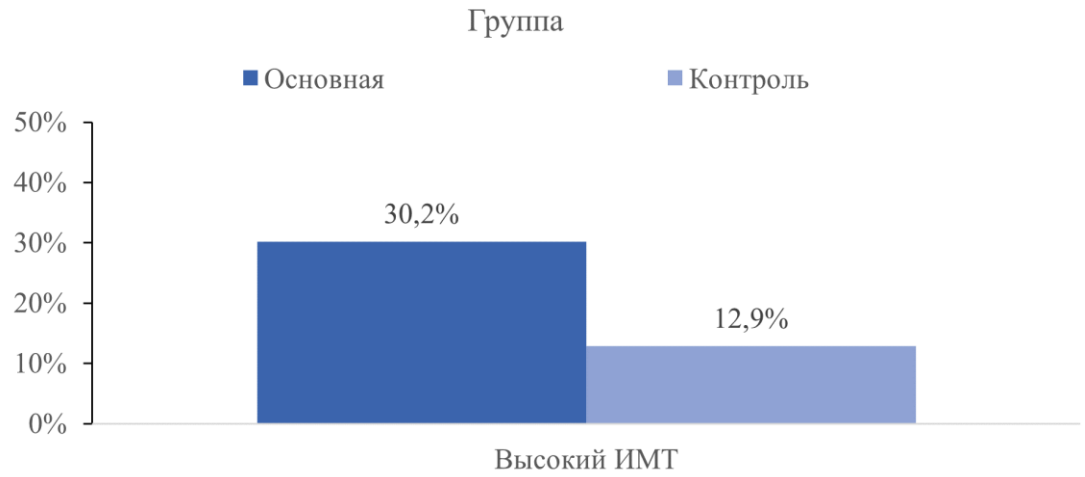


Рисунок 2. Встречаемость высокого ИМТ в основной и контрольной группах

Число пациентов, страдающих атеросклерозом, было на 25,1% больше в основной группе (p = 0,001), ишемической болезнью сердца – на 20%, диабетом – на 9,6% (Рисунки 3–5).

Пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни (гиподинамия), было в 4,2 раза больше в основной группе, чем в группе контроля (p < 0,0001) (Рисунок 6).

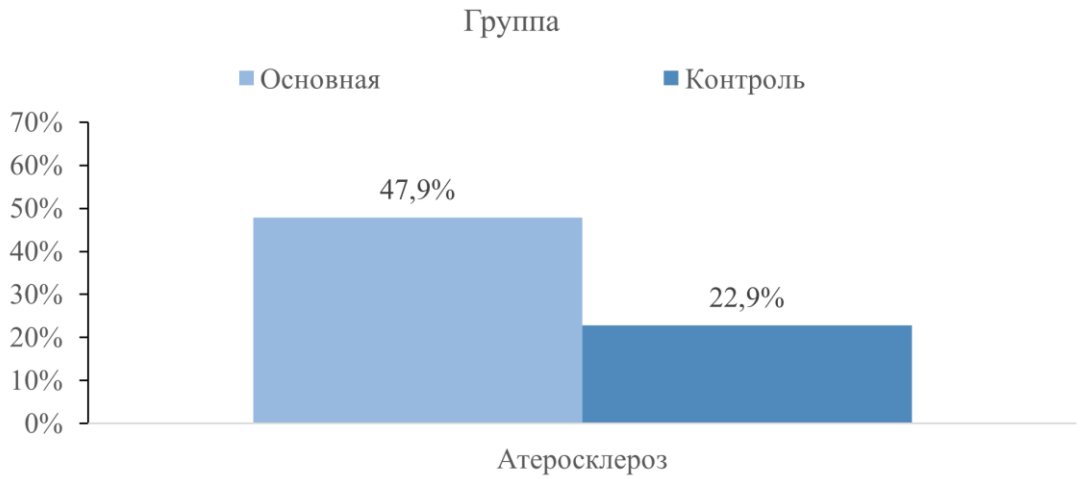


Рисунок 3. Встречаемость атеросклероза в основной и контрольной группах

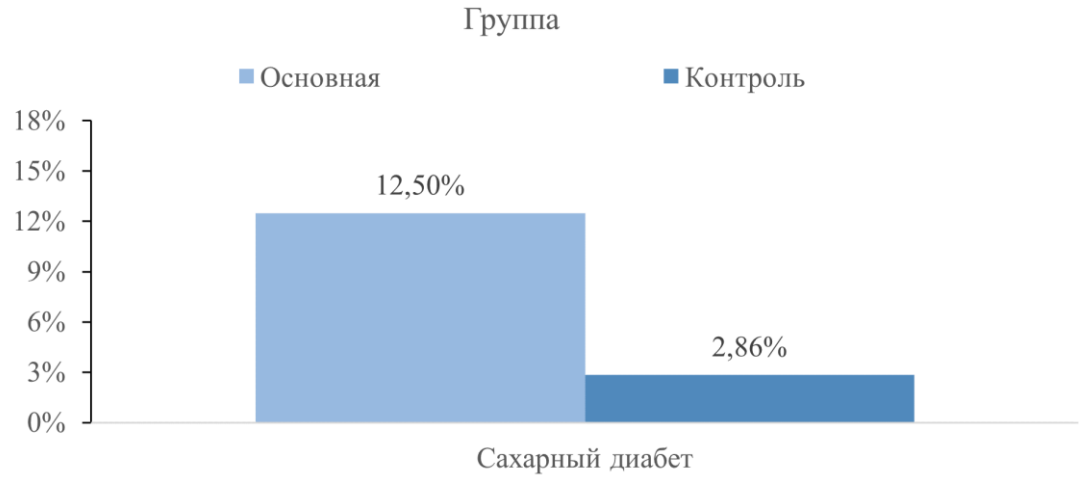


Рисунок 4. Встречаемость сахарного диабета в основной и контрольной группах

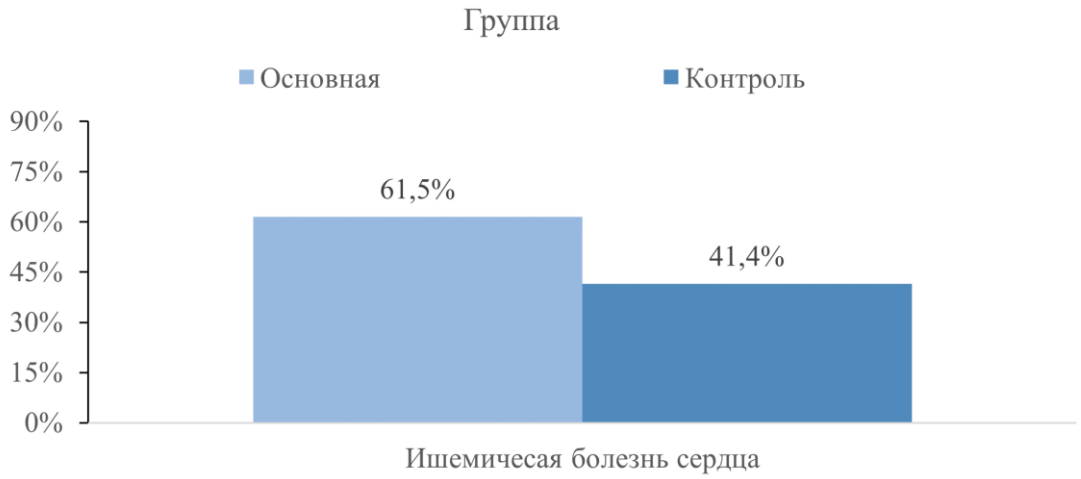


Рисунок 5. Встречаемость ишемической болезни сердца в основной и контрольной группах

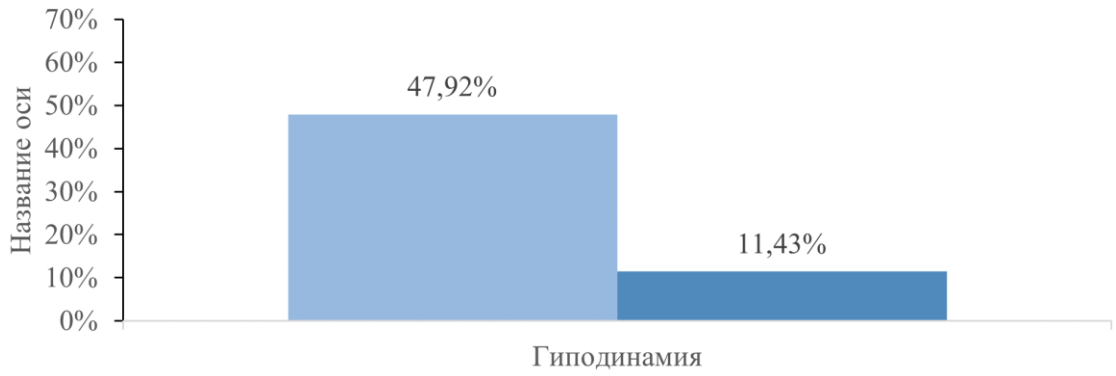


Рисунок 6. Встречаемость гиподинамии в основной и контрольной группах

Несмотря на то, что прием антиоксидантных препаратов снижает риск развития и прогрессирования ВМД, в нашем исследовании пациенты основной группы использовали данный способ профилактики чаще, чем пациенты контрольной группы (90,62% против 74,29% соответственно, p = 0,0048) (Рисунок 7).

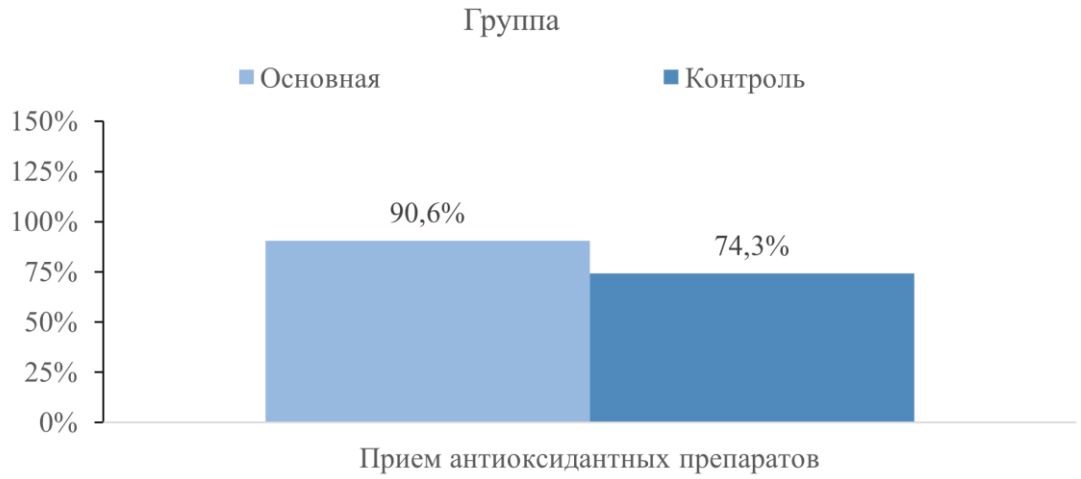


Рисунок 7. Встречаемость приема антиоксидантных препаратов в основной и контрольной группах

3.1.2. Оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 и выявление ассоциации полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 с риском развития возрастной макулярной дегенерации

Проведенный анализ полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 позволил оценить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса исследуе-

мого гена у пациентов основной группы (Таблица 3, Рисунок 8). Выявлено, что частота встречаемости аллеля С в основной группе составила 22,4%, тогда как в группе контроля – 12,1%. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа ТС выше в основной группе по сравнению с группой контроля (40,6% vs 21,4% соответственно).

Таблица 3.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 в основной и контрольной группах

Генотипы и аллели	*Основная (N = 96)*	*Контрольная (N = 70)*
ТТ	55 (57,3%)	54 (77,1%)
ТС	39 (40,6%)	15 (21,4%)
СС	2 (2,1%)	1 (1,5%)
Т	149 (77,6%)	123 (87,9%)
С	43 (22,4%)	17 (12,1%)

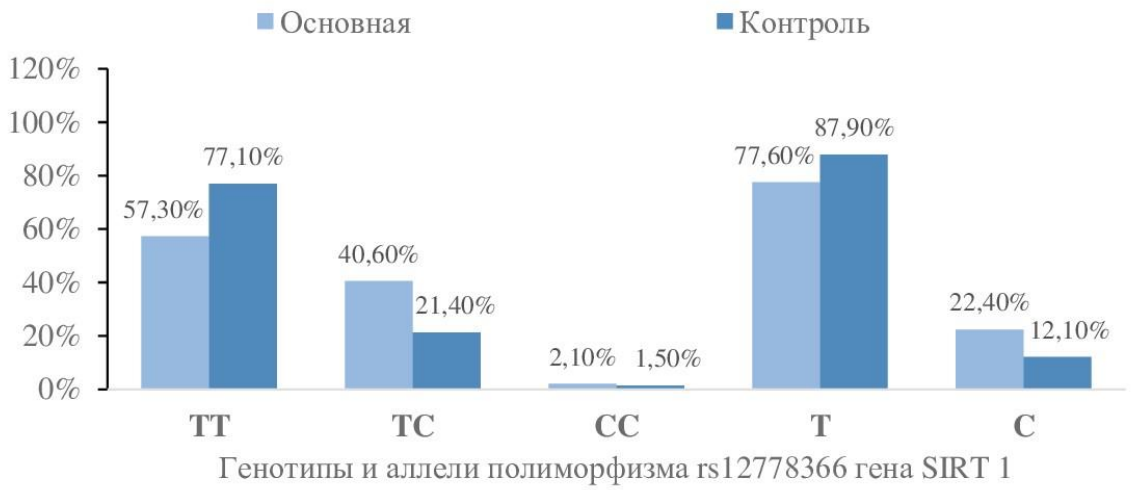


Рисунок 8. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 в основной и контрольной группах

При анализе ассоциаций установлена взаимосвязь полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 с ВМД. Так, гетерозиготный генотип ТС в общей и доминантной моде-

лях наследования являются генетическим фактором предрасположенности к данному заболеванию, увеличивая риск его развития в **2,553** и **2,516** раза соответственно (p = 0,008) (Таблица 4).

Таблица 4.

Ассоциация полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 с риском развития ВМД

Модель наследования	*Генотипы и аллели*	*Основная (N = 96)*	*Контрольная (N = 70)*	*ОШ (95-й ДИ)*	*chi2*	*Уровень P (df = 1)*
Общая	TT	55	55	0,509 (0,045–5,783)	0,31	0,579
	TC	39	15	2,553 (1,263–5,161)	7,01	0,008
	CC	2	0	1,964 (0,173–2,297)	0,31	0,579
Доминантная	TT/CT + CC	55/41	54/16	2,516 (1,263–5,011)	7,08	0,008
Рецессивная	TT + CT/CC	94/2	69/1	0,681 (0,061–7,664)	0,10	0,754
Аллельная	T	149	85	0,479 (0,260–0,882)	5,75	0,017
	C	43	15	2,088 (1,134–3,844)	5,75	0,017

3.1.3. Оценка возрастно-половых и клинических показателей в зависимости от распределения генотипов в основной группе

Анализ распределения генотипов полиморфного локуса rs12778366 гена SIRT1 в зависимости от возраста показал, что все показатели статистически значимо не различаются между тремя сравниваемыми группами (p > 0,05) (Таблица 5). Выявлено, что носители генотипа CC старше, чем носители генотипов TC и TT. Показатели по полу также статистически значимо не различались между тремя сравниваемыми группами (p > 0,05).

Таблица 5.

Распределение генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 в основной группе в зависимости от пола и возраста

Показатель	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	CC (N = 2)	TC (N = 39)	TT (N = 55)	
Возраст, M±S, лет	75,50±9,19	69,46±8,52	71,85±10,51	0,2141
Пол, n (%)				
Женский	2 (100,00%)	29 (74,36%)	40 (72,73%)	0,6870
Мужской	(0,00%)	10 (25,64%)	15 (27,27%)	

В Таблице 6 представлены данные световой чувствительности, стабильности фиксации и МКОЗ у пациентов основной группы в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1. Статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05).

Таблица 6.

Данные световой чувствительности, стабильности фиксации и МКОЗ у пациентов основной группы в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1, M±S

Показатель	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	CC (N = 4)	TC (N = 78)	TT (N = 110)	
МКОЗ	0,52±0,04	0,51±0,23	0,46±0,28	0,5741
Светочувствительность макулы, дБ	25,15	20,27±6,05	18,48±7,30	0,4086
Стабильность фиксации				
Стабильная	4 (100,0%)	39 (50,0%)	52 (47,3%)	0,1242
Нестабильная	(0,0%)	16 (20,5%)	34 (30,9%)	
Относительно нестабильная	(0,0%)	23 (29,5%)	24 (21,8%)	

Также не выявлено статистически значимых различий при анализе показателей сетчатки у пациентов основной группы в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 (p > 0,05) (Таблица 7).

Таблица 7.

Показатели сетчатки у пациентов основной группы в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 (M±S).

Показатель	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	CC (N = 4)	TC (N = 78)	TT (N = 110)	
Толщина сетчатки в fovea	286,00±38,89	288,69±77,27	316,18±104,96	0,5681
Толщина сетчатки в parafovea	284,50± 44,31	311,20±39,35	319,59±50,41	0,3469
Толщина сетчатки в perifovea	277,50 ±22,11	272,62±16,15	276,79± 30,61	0,6024
Объем сетчатки fovea	0,18±0,07	0,22±0,07	0,24±0,07	0,2053
Объем сетчатки parafovea	1,78 ±0,19	1,90±0,18	1,98±0,26	0,1957
Объем сетчатки perifovea	3,51± 0,57	3,80±0,61	3,66±0,47	0,9332
Максимальная высота отслойки пигментного эпителия		185,80±186,60	139,71± 89,17	1,0000

Продолжение таблицы 7				
Показатель	CC (N = 4)	TC (N = 78)	TT (N = 110)	*Уровень P (df = 2)*
Максимальная высота отслойки нейросенсорной сетчатки		107,67± 46,25	84,20± 30,25	0,6192
Inner retina толщина в fovea	90,00±15,59	72,59 ±15,55	80,13 ±16,92	0,1740
Inner retina объем в fovea	0,07 ±0,03	0,06±0,01	0,07±0,05	0,1671
Outer retina толщина в fovea	165,50±45,29	188,36±45,29	209,26 ± 57,26	0,1670
Outer retina объем в fovea	0,13± 0,03	0,15±0,03	0,17±0,05	0,1874
Максимальный диаметр кист нейроэпителия		230,93±248,12	279,95±190,32	0,7645

Наиболее важными и статистически значимыми отличиями между генотипами обладали мягкие друзы (P = 0,0012). Наиболее часто они встречались при генотипе TC (Таблица 8).

Таблица 8.

Морфологические изменения сетчатки в зависимости от распределения генотипов rs 12778366 гена SIRT1

Показатель	Генотипы			Всего	Уровень P (df = 2)
	CC (N = 4)	TC (N = 78)	TT (N = 110)		
Небольшое количество мелких друз (диаметр менее 63 микрон)	2 (50,0%)	39 (50,0%)	55 (50,0%)	96	1,0000
Множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон)	4 (100,0%)	44 (56,4%)	69 (62,7%)	117	0,1842
Множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (> 125 мкм)	3 (75,0%)	34 (43,6%)	38 (34,5%)	75	0,1507
Изменения пигментного эпителия (дефекты или атрофия ПЭС)	4 (100,0%)	72 (93,5%)	105 (95,5%)	181	0,7512
Твердые (нодулярные) истинные друзы	2 (50,0%)	27 (34,6%)	43 (39,1%)	72	0,7181
Мягкие (экссудативные) истинные друзы	4 (100,0%)	53 (67,9%)	49 (44,5%)	106	0,0012
Кутикулярные псевдодрузы	0 (0,0%)	2 (2,6%)	3 (2,7%)	5	0,9446
Географическая атрофия, не затрагивающая центр макулы	2 (50,0%)	8 (10,3%)	11 (10,0%)	21	0,0407
Дефекты эллипсоидной зоны	3 (75,0%)	58 (74,4%)	80 (72,7%)	141	0,9669
Географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в области фовеолы	0 (0,0%)	6 (7,7%)	8 (7,3%)	14	0,8465
Субретинальный фиброзный очаг (хориоретинальный рубец)	0 (0,0%)	6 (7,7%)	14 (12,7%)	20	0,4243

Продолжение таблицы 8					
Показатель	CC (N = 4)	TC (N = 78)	TT (N = 110)	Всего	Уровень P (df = 2)
Дисковидный рубец	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (0,9%)	2	0,9491
Твёрдый экссудат	0 (0,0%)	16 (20,5%)	33 (30,0%)	49	0,1686
Ретинальные кровоизлияния	1 (25,0%)	7 (9,0%)	16 (14,5%)	24	0,3909
Наличие ХНВ	1 (25,0%)	37 (47,4%)	50 (45,5%)	88	0,6749
Задняя отслойка стекловидного тела	2 (50,0%)	57 (73,1%)	83 (75,5%)	142	0,5088
Отслойка пигментного эпителия	1 (25,0%)	27 (34,6%)	34 (30,9%)	62	0,8245
Отслойка нейроэпителия	0 (0,0%)	14 (17,9%)	23 (20,9%)	37	0,5400
Наличие кист нейроэпителия	0 (0,0%)	8 (10,3%)	18 (16,4%)	26	0,3510

3.1.4. Сравнение длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы между основной и контрольной группами и оценка длины теломер в зависимости от генотипов в основной группе

Средняя длина теломер клеток буккального эпителия у пациентов основной группы составила 0,77±0,08, в группе контроля – 0,99±0,13. Выявлены достоверные различия в относительной длине теломер между исследуемыми группами ($p < 0,0001$) (Таблица 9; Рисунок 10). Учитывая то, что не было выявлено статистической значимой разницы между возрастом пациентов данных групп ($p = 0,4596$), различие в относительной длине теломер может свидетельствовать о более раннем репликативном старении у лиц основной группы.

Таблица 9.

Относительная длина теломер клеток буккального эпителия в основной и контрольной группах (M ±S)

Показатель	*Группа*		*Уровень P*
	Основная (N = 96)	Контрольная (N = 70)	
Относительная длина теломер клеток буккального эпителия	0,77±0,08	0,99±0,13	< 0,0001

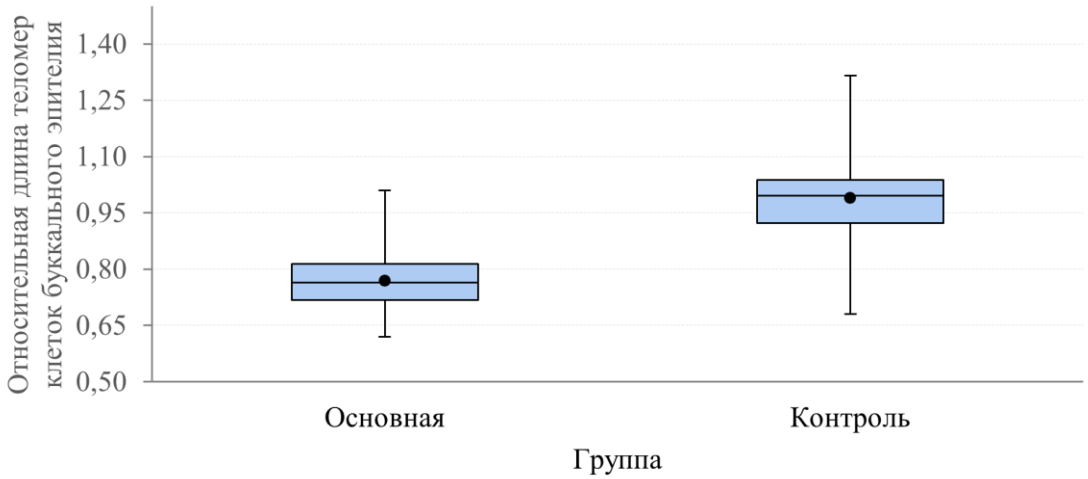


Рисунок 10. Относительная длина теломер клеток буккального эпителия в основной и контрольной группах

При анализе относительной длины теломер клеток эпителия роговицы также были выявлены достоверные различия между основной группой и контрольной группой (P < 0,0001) (Таблица 10, Рисунок 11).

Таблица 10.

Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы в основной и контрольной группах (M±S)

Показатель	*Группа*		*Уровень P*
	Основная (N = 192)	Контрольная (N = 60)	
Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы	0,74±0,09	1,07±0,12	< 0,0001

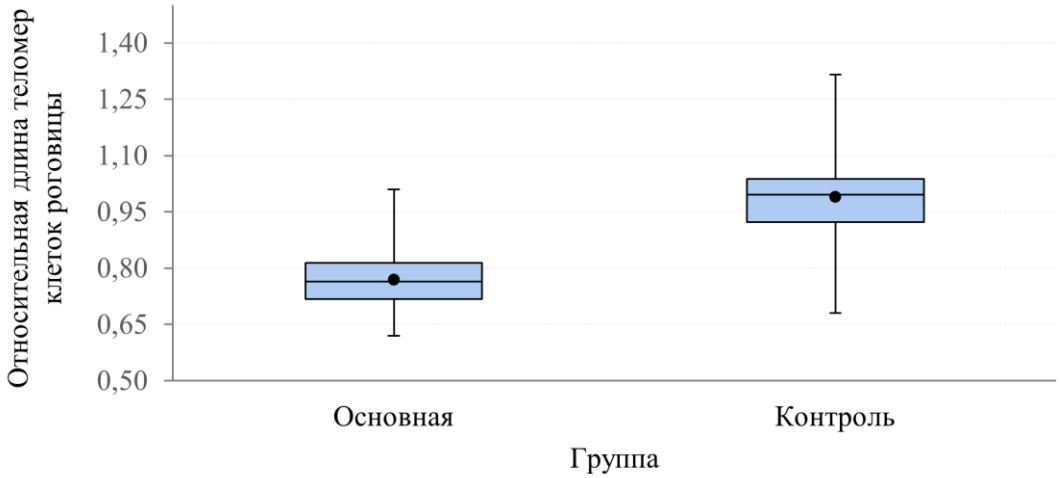


Рисунок 11 – Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы в основной и контрольной группах

Относительная длина теломер клеток буккального эпителия была разделена на две подгруппы – короткие и длинные теломеры, исходя из медианной длины теломер испытуемых контрольной группы (медиана = 0,9938). Медианная длина теломер клеток эпителия роговицы равна 1,0528. Относительная длина теломер ниже медианной длины теломер контрольной группы считалась «короткими теломерами», а более высокая – «длинными теломерами».

Выявлены статистически значимые различия в распределении длинных и коротких теломер клеток буккального эпителия и клеток эпителия роговицы между исследуемыми группами. Пациентов с короткими теломерами было больше в основной группе, чем в группе контроля ($p < 0,00001$). Достоверность различий отображена в Таблицах 11 и 12.

Таблица 11.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по длине теломер клеток буккального эпителия

Показатель	*Группа*		*Уровень P*
	Основная (N = 96)	Контрольная (N = 70)	
Длинные теломеры, n (%)	2 (2,1)	34 (48,6)	< 0,0001
Короткие теломеры, n (%)	94 (96,9)	36 (51,4)	

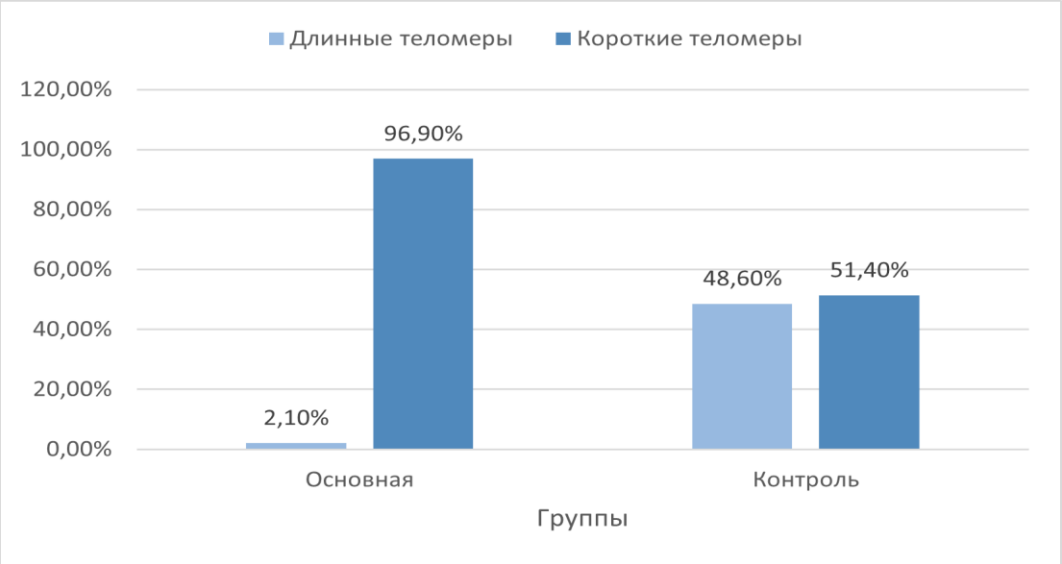


Рисунок 12. Встречаемость длинных и коротких теломер клеток буккального эпителия в основной и контрольной группах

Таблица 12.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по длине теломер клеток эпителия роговицы

Показатель	*Группа*		*Уровень P*
	Основная (N = 192)	Контрольная (N = 60)	
Длинные теломеры, n (%)	2 (1,04)	31 (51,7)	< 0,0001
Короткие теломеры, n (%)	190 (98,96)	29 (48,3)	

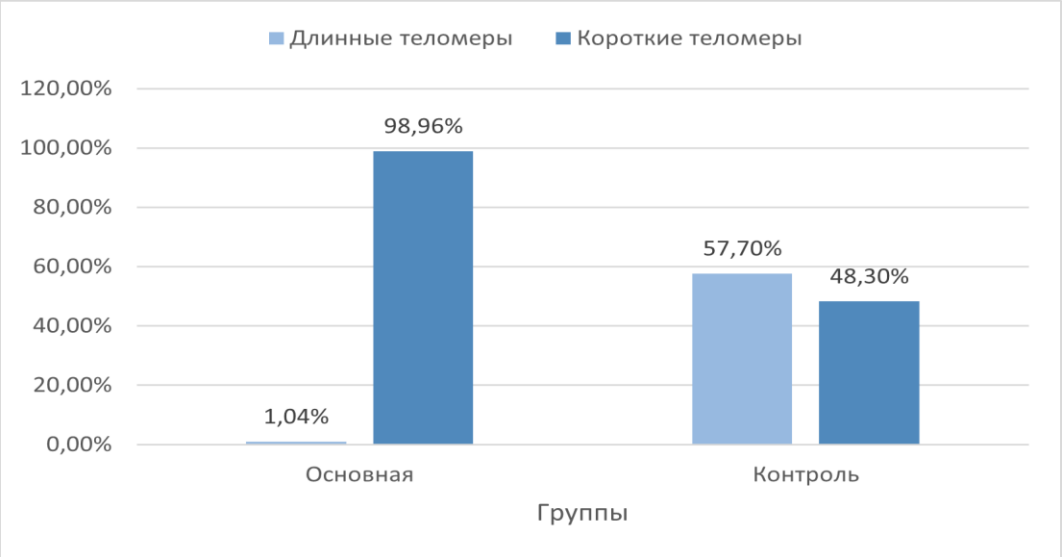


Рисунок 13. Встречаемость длинных и коротких теломер клеток эпителия роговицы в основной и контрольной группах

Относительная длина теломер клеток буккального эпителия и эпителия клеток роговицы в зависимости от распределения генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 достоверно не различалась (p > 0,05) (Таблица 13).

Таблица 13.

Относительная длина теломер в основной группе в зависимости от распределения генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1, M±S

Показатель	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	CC (N = 2)	TC (N = 39)	TT (N = 55)	
Относительная ДЛТ клеток буккального эпителия	0,75±0,01	0,77±0,08	0,77±0,08	0,9342
Относительная ДЛТ клеток эпителия роговицы	0,72±0,05	0,75±0,07	0,74±0,08	0,4702

Оценка относительной длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия клеток роговицы по длине в зависимости от генотипов полиморфизма

rs12778366 гена SIRT1 в основной группе показала, что у носителей генотипа TT теломеры короче, чем носителей генотипов TC и CC. Достоверность различий отображена в Таблицах 14 и 15, Рисунки 14 и 15.

Таблица 14.

Распределение теломер клеток буккального эпителия по длине в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 у пациентов основной группы

Показатель	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	CC (N = 2)	TC (N = 39)	TT (N = 55)	
Длинные теломеры, n (%)	0 (0,00)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,009
Короткие теломеры, n (%)	2 (2,13)	38 (40,43)	54 (57,45)	

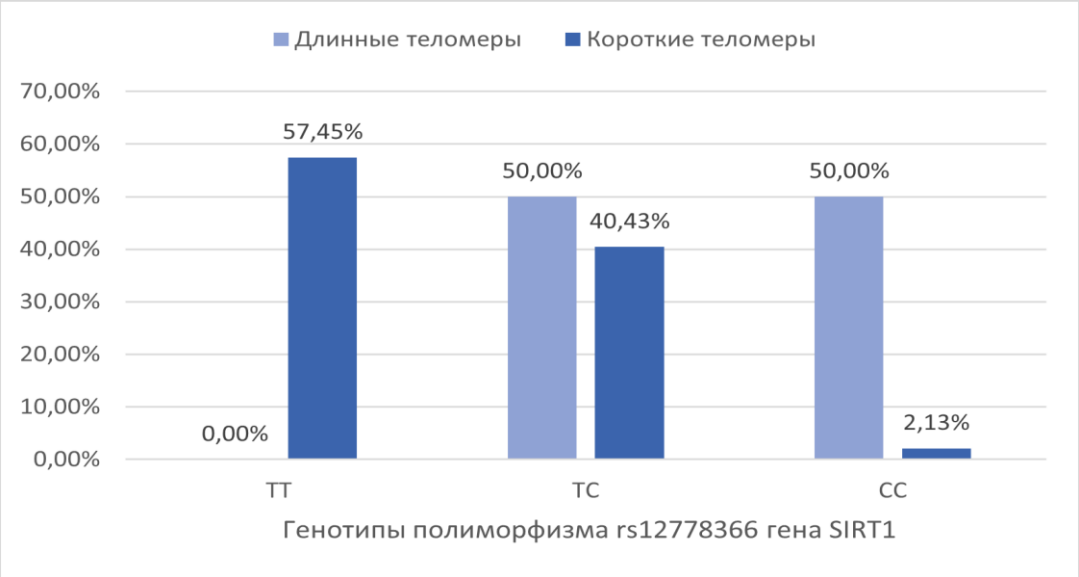


Рисунок 14. Встречаемость длинных и коротких теломер клеток буккального эпителия в зависимости от генотипа в основной группе

Таблица 15.

Распределение теломер клеток эпителия роговицы по длине в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 у пациентов основной группы

Показатель	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	CC (N = 4)	TC (N = 78)	TT (N = 110)	
Длинные теломеры, n (%)	0 (0,00)	2 (100,0)	0 (0,00)	0,0006
Короткие теломеры, n (%)	4 (2,13)	76 (40,43)	110 (57,45)	

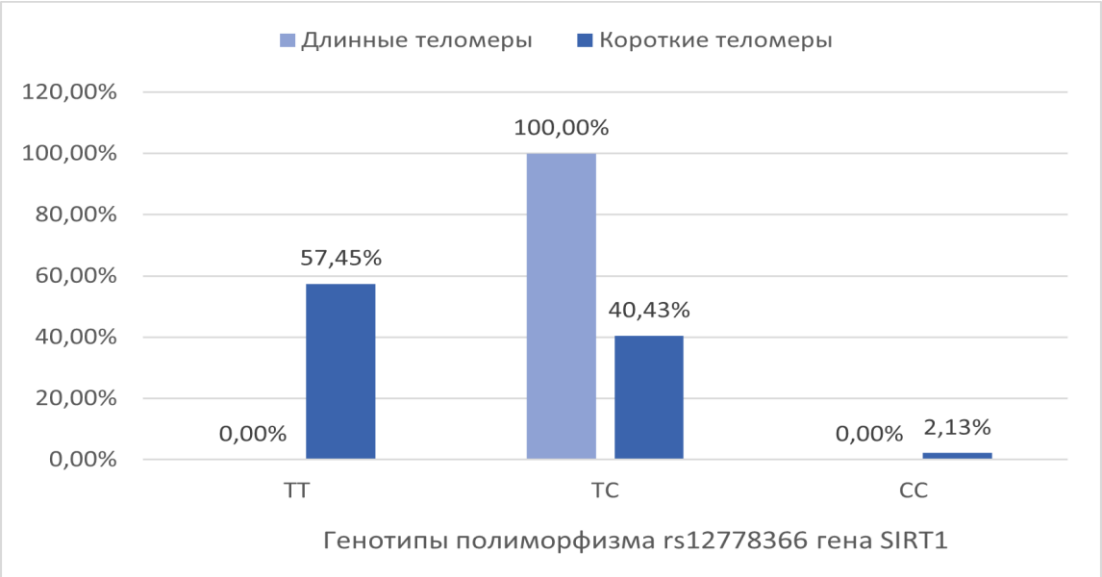


Рисунок 15. Встречаемость длинных и коротких теломер клеток эпителия роговицы в зависимости от генотипа в основной группе

3.2. Анализ влияния генетического полиморфизма rs12778366 и относительной длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы на течение возрастной макулярной дегенерации в различных возрастных группах

Согласно поставленным целям и задачам, вторым этапом исследования был проведен анализ особенностей клинического течения ВМД и патоморфогенетических особенностей у 96 пациентов основной группы различных возрастных категорий. В группу среднего возраста (45–59 лет) вошли 18 пациентов (36 глаз), из них 9 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов в группе составил 55,17±4,33. В группу пожилого возраста (60–74 года) – 38 пациентов (76 глаз), из них 7 мужчин и 31 женщина. Средний возраст пациентов в группе составил 69,29±4,11. В группу старческого возраста (75–90 лет) – 40 пациентов (80 глаз), из них 10 мужчин и 30 женщин. Средний возраст пациентов в группе составил 79,65±3,27. Средний возраст между исследуемыми группами достоверно различался ($p < 0,0001$). Распределение пациентов по полу в основной и контрольной группах не имело статистической разницы ($p = 0,1146$). Данные представлены в Таблице 16, Рисунках 16 и 17.

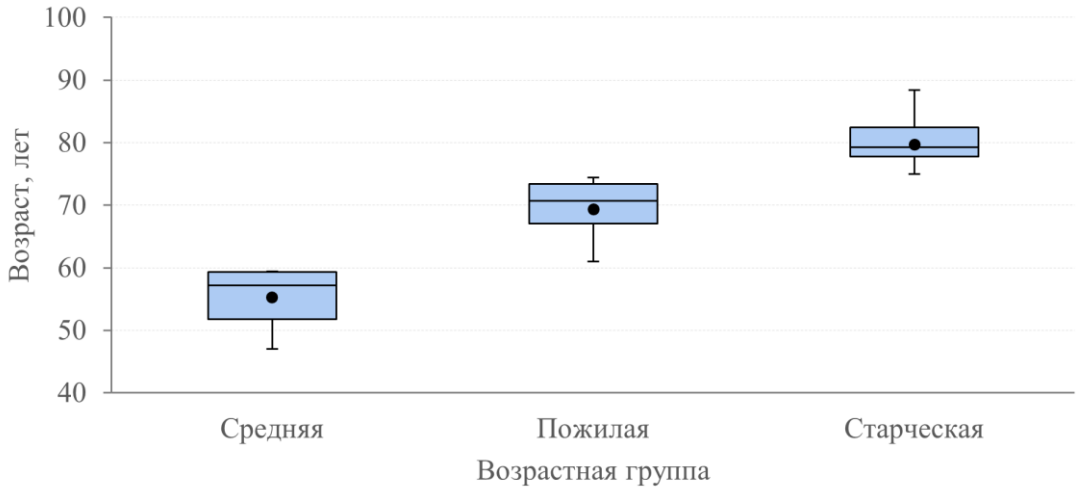


Рисунок 16. Распределение по возрасту в средней, пожилой и старческой возрастных группах

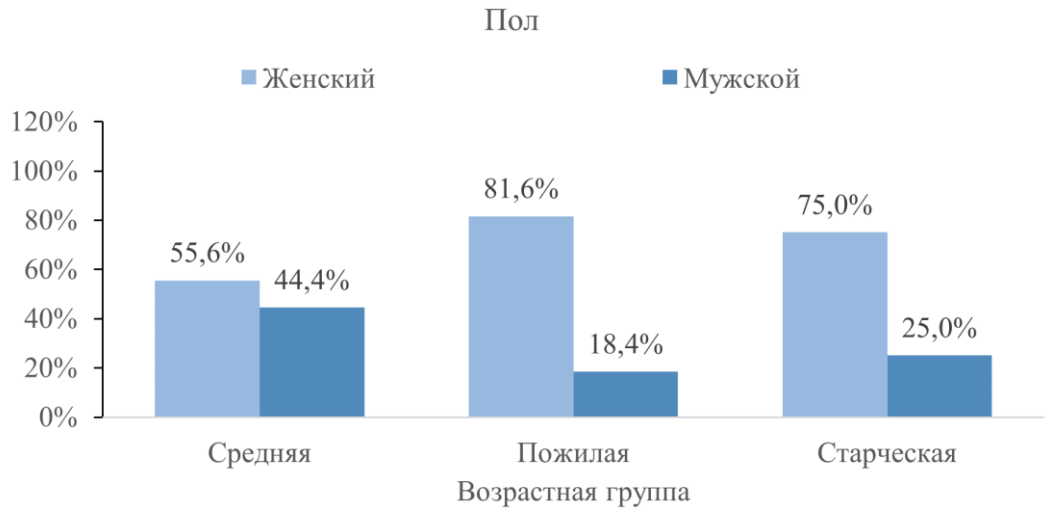


Рисунок 17. Распределение по полу в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Таблица 16.

Характеристика средней, пожилой и старческой возрастных групп

Показатель	*Возрастная группа*			*Уровень P (df = 2)*
	Средний возраст (N = 18)	Пожилой возраст (N = 38)	Старческий возраст (N = 40)	
Возраст, лет (M±S)	55,17±4,33	69,29±4,11	79,65±3,27	< 0,0001
Пол				
Женский	10 (55,56%)	31 (81,58%)	30 (75,00%)	0,1146
Мужской	8 (44,44%)	7 (18,42%)	10 (25,00%)	

При анализе факторов риска и сопутствующих заболеваний в возрастных группах достоверными различиями обладали следующие факторы: курение, атеросклероз, гипертоническая болезнь, хроническая ишемия головного мозга, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца (Таблица 17).

Таблица 17.

Сопутствующие заболевания и факторы риска в группах среднего, пожилого и старческого возраста

Показатель	*Возрастная группа*			*Всего*	*Уровень P (df = 2)*
	Средний возраст (N = 18)	Пожилой возраст (N = 38)	Старческий возраст (N = 40)		
Курение	7 (38,89%)	4 (10,53%)	2 (5,00%)	13	0,0018
Семейный анамнез	5 (27,78%)	3 (7,89%)	6 (15,00%)	14	0,1433
Высокий ИМТ	9 (50,00%)	11 (28,95%)	9 (22,50%)	29	0,1054
Атеросклероз	3 (16,67%)	19 (50,00%)	24 (60,00%)	46	0,0089
Гипертоническая болезнь	11 (61,11%)	38 (100,00%)	38 (95,00%)	87	< 0,0001
Хроническая ишемия головного мозга	2 (11,11%)	11 (28,95%)	20 (50,00%)	33	0,0103
Высокий уровень фибриногена плазмы	2 (11,11%)	8 (21,05%)	11 (27,50%)	21	0,3723
Гиперлипидемия	3 (16,67%)	12 (31,58%)	20 (50,00%)	35	0,0369
Сахарный диабет	5 (27,78%)	2 (5,26%)	5 (12,50%)	12	0,0590
Остеохондроз	5 (27,78%)	14 (36,84%)	12 (30,00%)	31	0,7321
Хронические заболевания ЖКТ	10 (55,56%)	17 (44,74%)	23 (57,50%)	50	0,5018
Светлый цвет радужки	11 (61,11%)	27 (71,05%)	26 (65,00%)	64	0,7302
Сниженный гемоглобин	1 (5,56%)	1 (2,63%)	2 (5,00%)	4	0,8266
ОНМК	0 (0,00%)	2 (5,26%)	4 (10,00%)	6	0,3290
Инфаркт миокарда	1 (5,56%)	5 (13,16%)	2 (5,00%)	8	0,3826
Ишемическая болезнь сердца	4 (22,22%)	27 (71,05%)	28 (70,00%)	59	0,0007
Повышенное СОЭ	1 (5,56%)	8 (21,05%)	5 (12,50%)	14	0,2734
Сниженная двигательная нагрузка	5 (27,78%)	21 (55,26%)	20 (50,00%)	46	0,1483
Прием антиоксидантных препаратов	14 (77,78%)	36 (94,74%)	37 (92,50%)	87	0,1098

Анализ факторов риска показал, что курящих пациентов было на 33,9% больше в группе среднего возраста по сравнению с группой старческого возраста (p = 0,0018) (Рисунок 18).

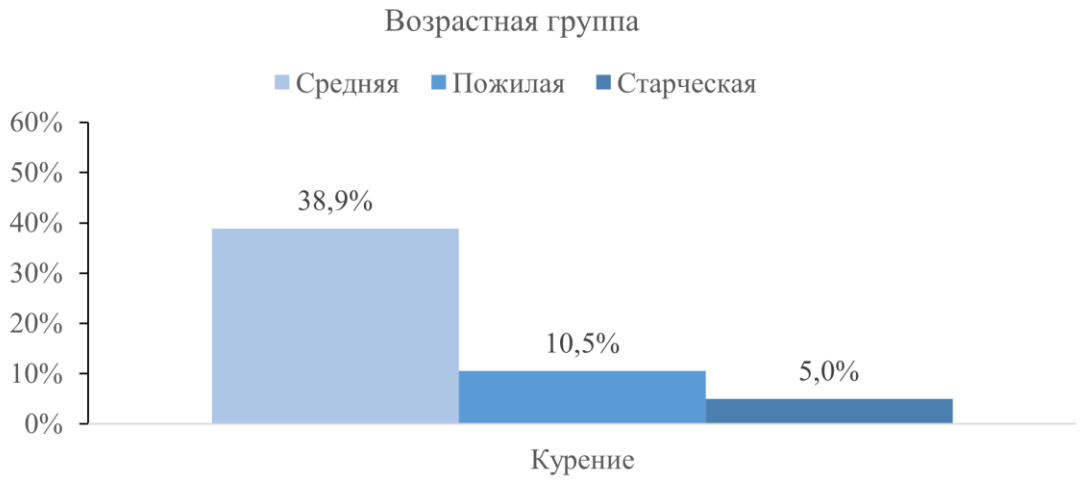


Рисунок 18. Встречаемость курения в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Число пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, было больше в группе пожилого возраста по сравнению с группой среднего возраста (на 48,8%; P = 0,0007 и на 38,9%; P < 0,0001 соответственно). Атеросклероз и хроническая ишемия головного мозга встречались чаще в старческой возрастной группе (16,67% напротив 60,00%, P = 0,0089; 11,11% напротив 50,00%; P = 0,0103) (Рисунок 19 и 20).

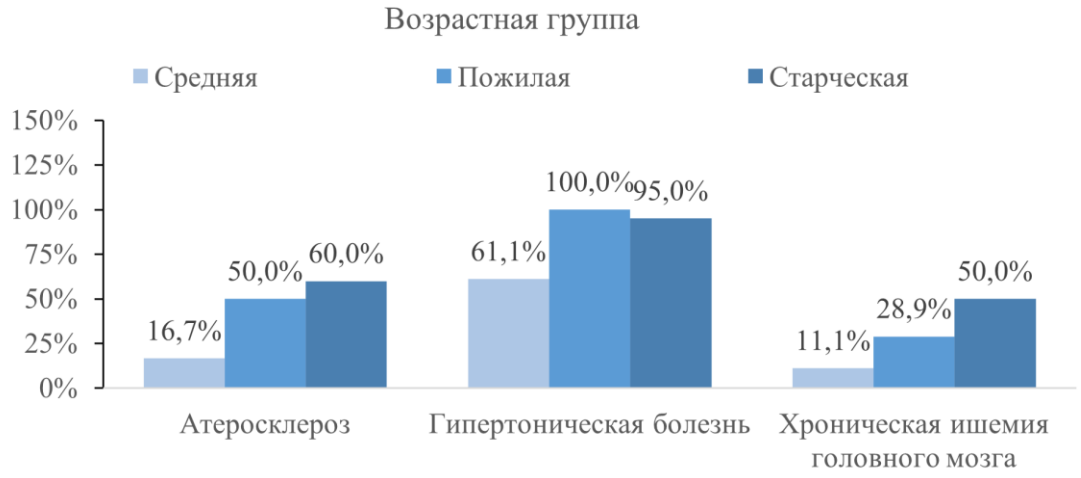


Рисунок 19. Встречаемость атеросклероза, гипертонической болезни и хронической ишемии головного мозга в средней, пожилой и старческой возрастных группах

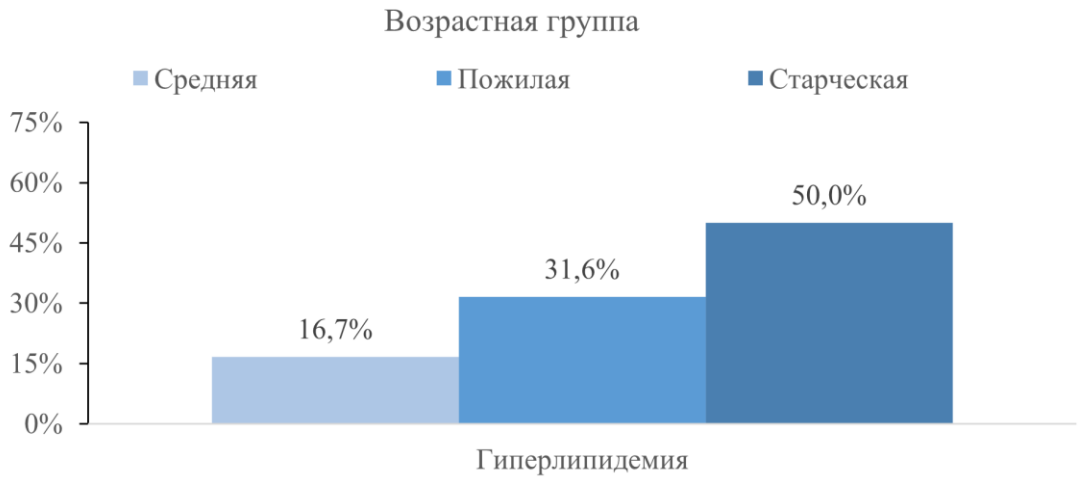


Рисунок 20. Встречаемость гиперлипидемии в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Анализ зрительных функций продемонстрировал, что показатели МКОЗ, светочувствительности макулы и стабильности фиксации статистически значимо различаются между тремя сравниваемыми группами. В средней возрастной группе МКОЗ была выше, чем в старческой возрастной группе ($p = 0,0010$). Также данные светочувствительности макулы в средней возрастной группе были больше по сравнению с данными у пациентов старческой возрастной группы ($p = 0,0118$). Стабильность фиксации (Рисунок 21) была выше у пациентов среднего возраста, в то время как ее нестабильность была более выражена у пациентов старческого возраста ($p < 0,0001$). Данные представлены в Таблице 18.

Таблица 18.

Зрительные функции пациентов в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Показатель	*Возрастная группа*			*Уровень P (df = 2)*
	Средний возраст (N = 36)	Пожилой возраст (N = 76)	Старческий возраст (N = 80)	
МКОЗ, (M±S)	0,66±0,20	0,48±0,27	0,40±0,23	0,0010
Светочувствительность макулы, дБ (M±S)	23,60±4,08	19,55±6,68	15,75±6,65	0,0118
Стабильность фиксации				
Стабильная	32 (88,9%)	32 (42,1%)	27 (33,8%)	< 0,0001
Нестабильная	4 (11,1%)	15 (19,7%)	40 (50,0%)	
Относительно нестабильная	(0,0%)	29 (38,2%)	13 (16,2%)	

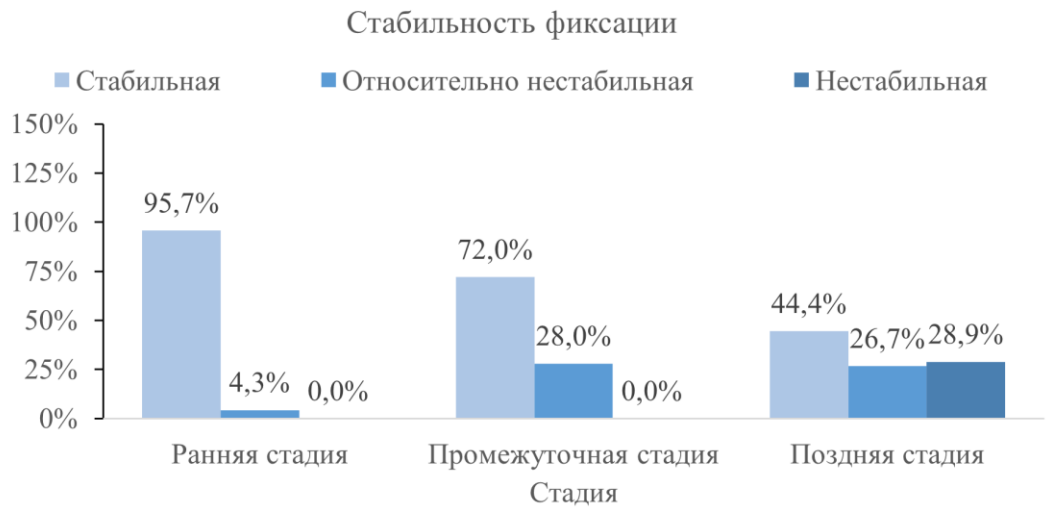


Рисунок 21. Распределение стабильности фиксации в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Анализ распределения стадий ВМД по классификации AREDS не показал статистически значимых различий между возрастными группами, что свидетельствует о том, что в нашем исследовании не отмечалось зависимости стадии заболевания от возраста (P = 0,6177) (Таблица 19, Рисунок 22).

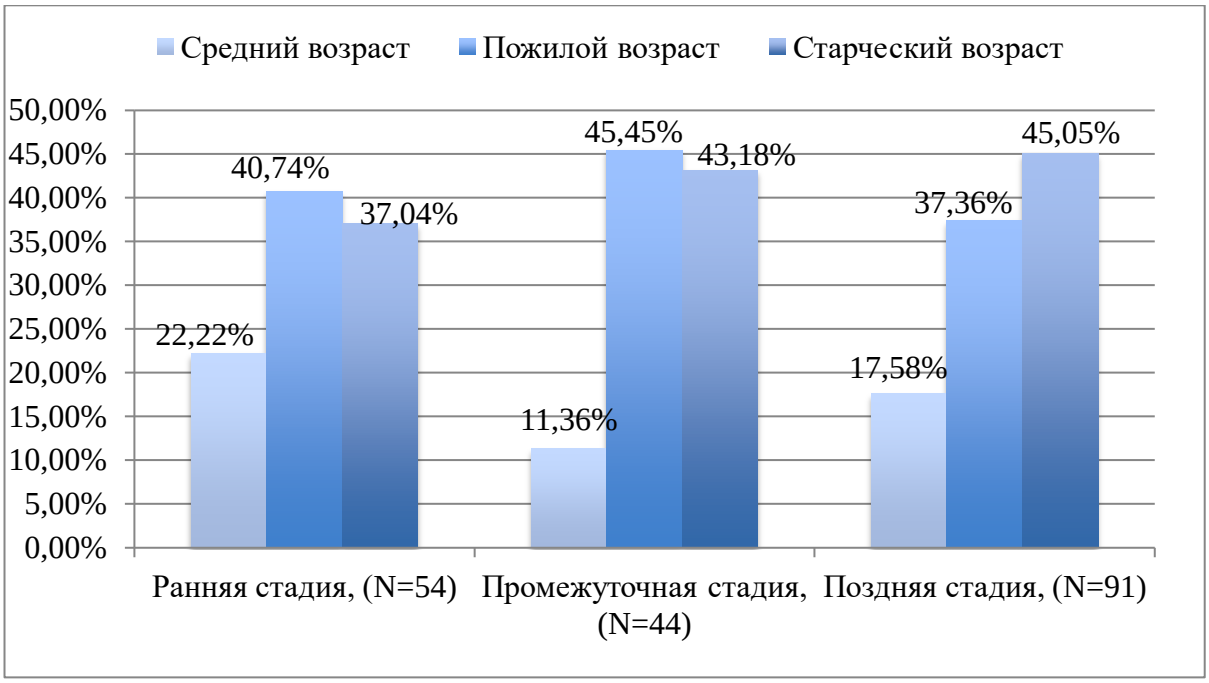


Рисунок 22. Распределение стадий по AREDS в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Таблица 19.

Распределение стадий по AREDS в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Стадия	*Возрастная группа*			*Уровень P, (df = 4)*
	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	
Ранняя стадия, AREDS 2 (N = 54)	12 (22,22%)	22 (40,74%)	20 (37,04%)	0,6177
Промежуточная стадия, AREDS 3 (N = 44)	5 (11,36%)	20 (45,45%)	19 (43,18%)	
Поздняя стадия, AREDS 4 (N = 91)	16 (17,58%)	34 (37,36%)	41 (45,05%)	

При анализе данных ОКТ сетчатки статистически значимых различий между тремя сравниваемыми группами не выявлено ($p > 0,05$). Данные представлены в Таблице 20.

Таблица 20.

Данные измерений сетчатки в средней, пожилой и старческой возрастных группах, (M±S)

Показатель	*Возрастная группа*			*Уровень P (df = 2)*
	Средняя (N = 36)	Пожилая (N = 76)	Старческая (N = 80)	
Толщина сетчатки в fovea	285,50±59,90	293,41±78,90	323,32±115,97	0,7019
Толщина сетчатки в parafovea	310,86±32,45	305,51±29,79	339,15±68,63	0,3400
Толщина сетчатки в perifovea	283,50±20,19	274,10±20,23	271,32±35,12	0,3288
Объем сетчатки fovea	0,22±0,05	0,21±0,06	0,26±0,08	0,0647
Объем сетчатки parafovea	1,96±0,20	1,91±0,18	2,02±0,31	0,5278
Объем сетчатки perifovea	3,71±0,47	3,71±0,57	3,73±0,53	0,9809
Максимальная высота отслойки пигментного эпителия	60,33±18,15	160,36±127,04	197,31±179,21	0,2854
Максимальная высота отслойки нейросенсорной сетчатки	90,33±57,55	95,71±24,78	91,17±46,03	0,8534
Inner retina толщина в fovea	79,09±13,03	76,06±17,25	77,44±17,93	0,7310
Inner retina объем в fovea	0,09±0,08	0,06±0,01	0,06±0,02	0,5198
Outer retina толщина в fovea	203,05±51,65	190,19±47,95	217,12±61,16	0,0858
Outer retina объем в fovea	0,16±0,04	0,15±0,04	0,17±0,04	0,0919
Максимальный диаметр кист нейроэпителия	576,00±60,81	149,69±116,91	295,21±223,67	0,0698

При оценке морфологических изменений по данным ОКТ выявлено, что у пациентов пожилого возраста выявлялось небольшое количество мелких друз (диаметр менее 63 микрон) (p = 0,0227). Множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (> 125 мкм) было на 33,3% больше в старческой возрастной группе по отношению к группе среднего возраста (p = 0,0030). Также в старческой возрастной группе было на 32,5% больше дефектов эллипсоидной зоны (p = 0,0011) и на 63,4% больше задней отслойки стекловидного тела по сравнению с группой среднего возраста (p < 0,0001). Мягкие (экссудативные) истинные друзы чаще выявлялись у пациентов пожилого возраста (p = 0,0122). Данные представлены в Таблице 21.

Таблица 21.

Морфологические изменения сетчатки по данным ОКТ в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Показатель	Возрастная группа			Всего	Уровень P (df = 2)
	Средний возраст (N = 36)	Пожилой возраст (N = 76)	Старческий возраст (N = 80)		
Небольшое количество мелких друз (диаметр менее 63 микрон)	17 (47,2%)	47 (61,8%)	32 (40,0%)	96	0,0227
Множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон)	17 (47,2%)	51 (67,1%)	49 (61,2%)	117	0,1312
Множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (> 125 мкм)	6 (16,7%)	29 (38,2%)	40 (50,0%)	75	0,0030
Изменения пигментного эпителия (дефекты или атрофия ПЭС)	32 (88,9%)	70 (93,3%)	79 (98,8%)	181	0,0680
Твердые (нодулярные) истинные друзы	12 (33,3%)	29 (38,2%)	31 (38,8%)	72	0,8462
Мягкие (экссудативные) истинные друзы	13 (36,1%)	50 (65,8%)	43 (53,8%)	106	0,0122
Кутикулярные псевдодрузы	0 (0,0%)	1 (1,3%)	4 (5,0%)	5	0,1949
Географическая атрофия, не затрагивающая центр макулы	5 (13,9%)	5 (6,6%)	11 (13,8%)	21	0,2932
Деффекты эллипсоидной зоны	18 (50,0%)	57 (75,0%)	66 (82,5%)	141	0,0011
Географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в области фовеолы	0 (0,0%)	6 (7,9%)	8 (10,0%)	14	0,1541
Субретинальный фиброзный очаг (хориоретинальный рубец)	2 (5,6%)	6 (7,9%)	12 (15,0%)	20	0,1988

Продолжение таблицы 21					
Показатель	Средний возраст (N = 36)	Пожилой возраст (N = 76)	Старческий возраст (N = 80)	Всего	Уровень P (df = 2)
Дисковидный рубец	1 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	2	0,3894
Твёрдый экссудат	6 (16,7%)	20 (26,3%)	23 (28,8%)	49	0,3774
Ретинальные кровоизлияния	8 (22,2%)	8 (10,5%)	8 (10,0%)	24	0,1467
Наличие ХНВ	16 (44,4%)	33 (43,4%)	39 (48,8%)	88	0,7865
Задняя отслойка стекловидного тела	10 (27,8%)	59 (77,6%)	73 (91,2%)	142	< 0,0001
Отслойка пигментного эпителия	10 (27,8%)	25 (32,9%)	27 (33,8%)	62	0,8082
Отслойка нейроэпителия	8 (22,2%)	13 (17,1%)	16 (20,0%)	37	0,7953
Наличие кист нейроэпителия	4 (11,1%)	8 (10,5%)	14 (17,5%)	26	0,3980

Распределение генотипов по возрастным группам было однородным и не показало статистической разницы (P = 0,2182) (Таблица 22, Рисунок 23).

Таблица 22.

Распределение генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 в средней, пожилой и старческой возрастных группах

Возрастная группа	*Генотипы*			Уровень P (df = 2)
	TT	TC	CC	
Средний возраст, N = 18	10 (55,56%)	8 (44,44%)	(0,00%)	0,2182
Пожилой возраст, N = 38	17 (44,74%)	20 (52,63%)	1 (2,63%)	
Старческий возраст, N = 40	28 (70,00%)	11 (27,50%)	1 (2,50%)	

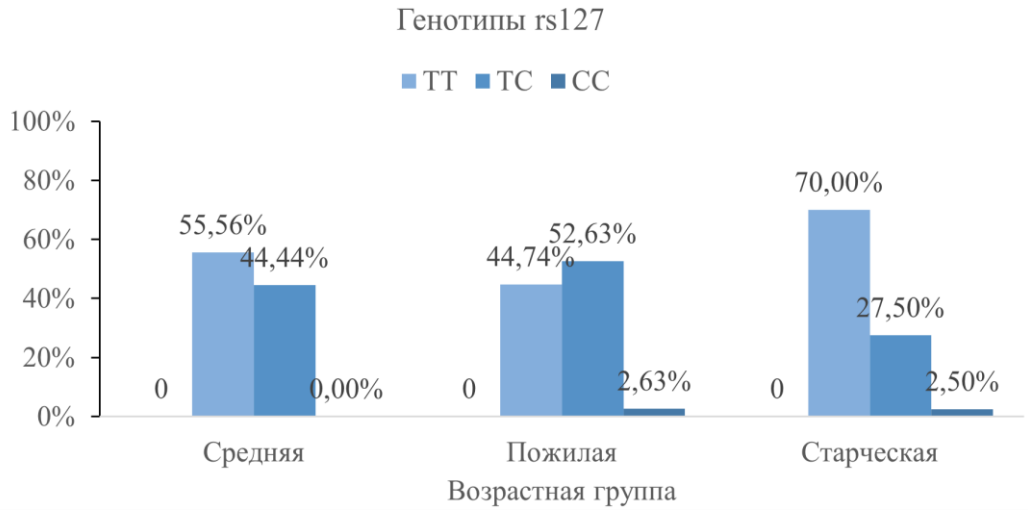


Рисунок 23. Распределение генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 в средней, пожилой и старческой возрастных группах

При оценке относительной длины теломер клеток буккального эпителия достоверных различий между возрастными группами не обнаружено (p = 0,2850), в то же время выявлено, что относительная длина теломер клеток эпителия роговицы была больше в средней возрастной группе по сравнению с пожилой и старческой возрастными группами (p = 0,0282) (Таблица 23, Рисунки 24 и 25).

Таблица 23.

Относительная длина теломер клеток буккального эпителия и клеток конъюнктивы и лимба в средней, пожилой и старческой возрастных группах, (M±S)

Показатель	*Возрастная группа*			*Уровень P (df = 2)*
	Средний возраст (N = 18)	Пожилой возраст (N = 38)	Старческий возраст (N = 40)	
Относительная длина теломер клеток буккального эпителия	0,74±0,06	0,78±0,08	0,77±0,08	0,2850
Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы	0,80±0,10	0,73±0,05	0,73±0,07	0,0282

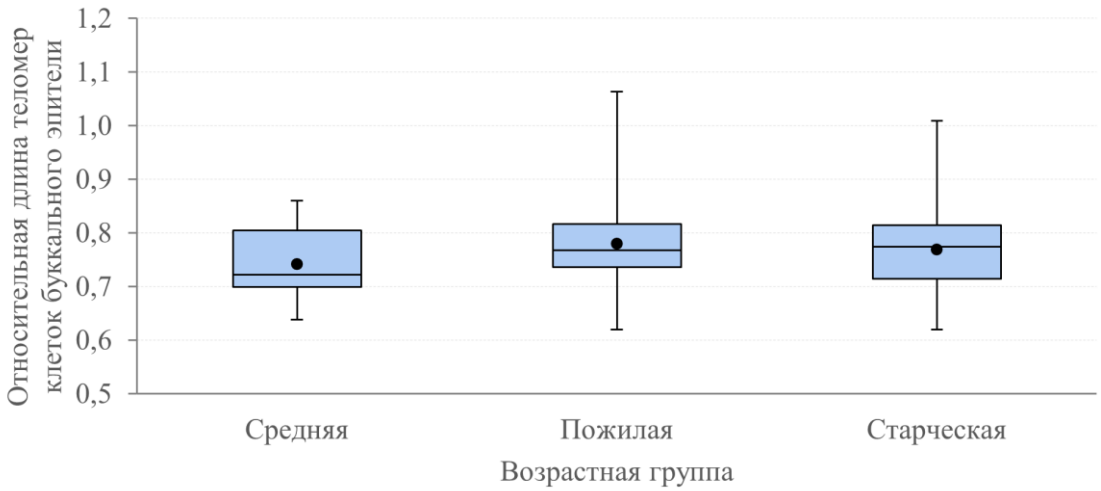


Рисунок 24. Размах относительной длины теломер клеток буккального эпителия в средней, пожилой и старческой возрастных группах

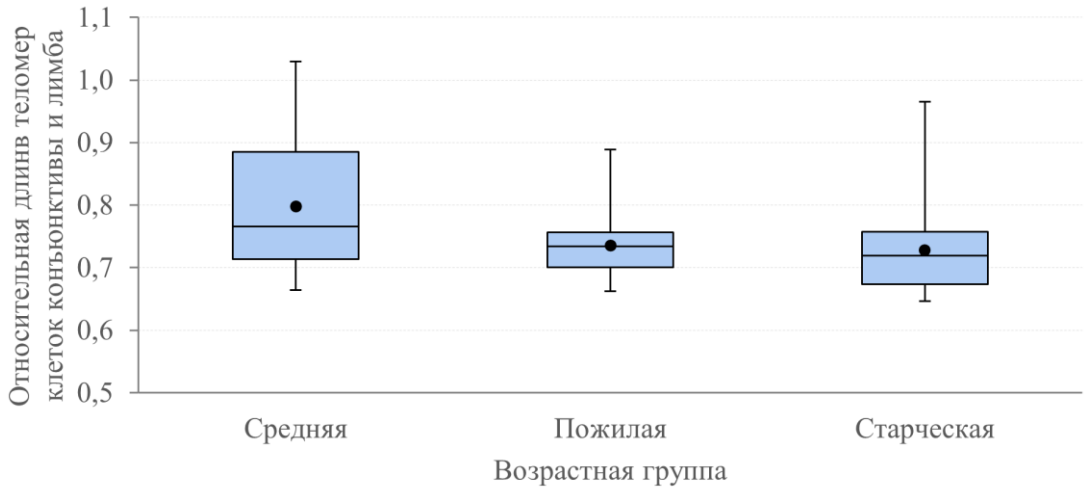


Рисунок 25. Размах относительной длины теломер клеток эпителия роговицы в средней, пожилой и старческой возрастных группах

3.3. Анализ влияния генетического полиморфизма rs12778366 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы на тяжесть течения возрастной макулярной дегенерации

Согласно поставленным целям и задачам третьим этапом исследования был анализ зависимости тяжести течения ВМД от генетического полиморфизма rs12778366 и длины теломер. В исследовании принимали участие 96 человек основной группы (192 глаза), которые были распределены по 4 группам согласно классификации AREDS. (Таблица 24, Рисунок 26). Так, у 3 пациентов (3 глаза) на одном из исследуемых глаз не было выявлено изменений характерных ВМД, что соответствует категории 1 AREDS или отсутствию ВМД. В данном исследовании анализировались группы ранней стадии (2 AREDS), промежуточной стадии (3 AREDS) и поздней стадии (4 AREDS).

Таблица 24.

Распределение глаз основной группы по 4 категориям классификации AREDS

Стадия	*Число случаев, абс*	*Доля случаев, %*
Отсутствие ВМД (1 AREDS)	3	1,6%
Ранняя стадия (2 AREDS)	54	28,1%
Промежуточная стадия (3 AREDS)	44	22,9%
Поздняя стадия (4 AREDS)	91	47,4%

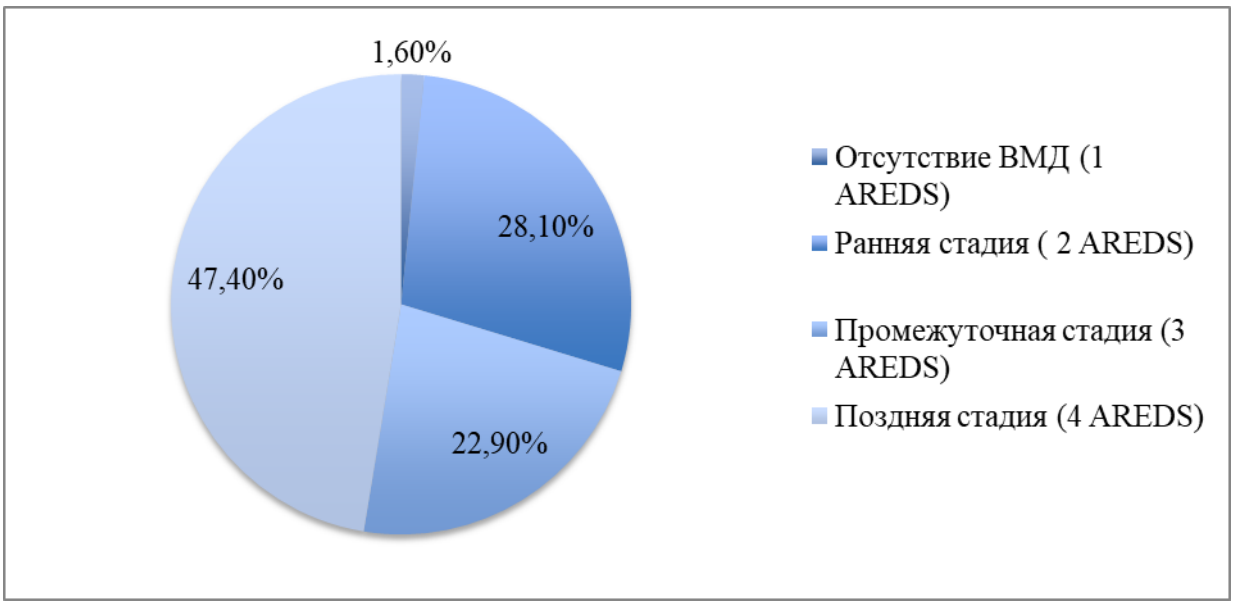


Рисунок 26. Распределение глаз пациентов основной группы по 4 категориям классификации AREDS

Результаты сравнения групп представлены в Таблицах 25 и 26.

При анализе возрастных показателей по стадии ВМД статистически значимой разницы обнаружено не было:

1) как при анализе среднего возраста (P = 0,6615),

2) так и при распределении пациентов по возрастным группам (P = 0,6177).

Также не было достоверных различий в группах по полу (P = 0,1458).

Таблица 25.

Возрастно-половые характеристики ранней, промежуточной и поздней стадии возрастной макулярной дегенерации

Показатель	*Стадия*			*Уровень P(df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
Возраст, лет (M±S).	70,22±9,97	71,64±9,10	71,71±9,30	0,6615
Пол, n (%)				
Женский	36 (66,67%)	37 (84,09%)	67 (73,63%)	0,1458
Мужской	18 (33,33%)	7 (15,91%)	24 (26,37%)	

Таблица 26.

Распределение в возрастных группах в зависимости от стадии возрастной макулярной дегенерации

Возрастная группа	*Стадия*			*Уровень P (df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
Старческая, n (%)	20 (37,04%)	19 (43,18%)	41 (45,05%)	0,6177
Пожилая, n (%)	22 (40,74%)	20 (45,45%)	34 (37,36%)	
Средняя, n (%)	12 (22,22%)	5 (11,36%)	16 (17,58%)	

Распределение сопутствующих заболеваний и факторов риска показало статически значимую разницу по частоте встречаемости (данные представлены в таблице 27):

– отягощенного семейного анамнеза,

– высокого ИМТ,

– инфаркта миокарда

– приема антиоксидантных препаратов.

Таблица 27.

Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний по стадиям AREDS

Показатель	Стадия			Всего	Уровень P (df = 2)
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)		
Курение	7 (12,96%)	6 (13,64%)	12 (13,19%)	25	0,9951
Семейный анамнез	2 (3,70%)	13 (29,55%)	13 (14,29%)	28	0,0016
Высокий ИМТ	13 (24,07%)	25 (56,82%)	19 (20,88%)	57	< 0,0001
Атеросклероз	27 (50,00%)	18 (40,91%)	47 (51,65%)	92	0,4911
Гипертоническая болезнь	48 (88,89%)	41 (93,18%)	83 (91,21%)	172	0,7578
Хроническая ишемия головного мозга	20 (37,04%)	13 (29,55%)	33 (36,26%)	66	0,6914
Высокий уровень фибриногена плазмы	10 (18,52%)	15 (34,09%)	16 (17,58%)	41	0,0740
Гиперлипидемия	24 (44,44%)	14 (31,82%)	32 (35,16%)	70	0,3826
Сахарный диабет	6 (11,11%)	3 (6,82%)	15 (16,48%)	24	0,2630
Остеохондроз	16 (29,63%)	14 (31,82%)	31 (34,07%)	61	0,8562
Хронические заболевания ЖКТ	26 (48,15%)	24 (54,55%)	49 (53,85%)	99	0,7600

Продолжение таблицы 27					
Показатель	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	Всего	Уровень P (df = 2)
Светлый цвет радужки	31 (57,41%)	29 (65,91%)	66 (72,53%)	126	0,1737
Сниженный гемоглобин	0 (0,00%)	4 (9,09%)	3 (3,30%)	7	0,0579
ОНМК	6 (11,11%)	4 (9,09%)	2 (2,20%)	12	0,0723
Инфаркт миокарда	9 (16,67%)	4 (9,09%)	3 (3,30%)	16	0,0198
Ишемичесая болезнь сердца	37 (68,52%)	28 (63,64%)	53 (58,24%)	118	0,4581
Повышенное СОЭ	9 (16,67%)	7 (15,91%)	12 (13,19%)	28	0,8271
Сниженная двигательная нагрузка	27 (50,00%)	22 (50,00%)	42 (46,15%)	91	0,8695
Прием антиоксидантных препаратов	45 (83,33%)	43 (97,73%)	84 (92,31%)	172	0,0388

Наиболее значимые различия встречаемости отягощенного анамнеза (Рисунок 27) были при сравнении промежуточной и ранний стадий (на 25,9%; p = 0,0016).

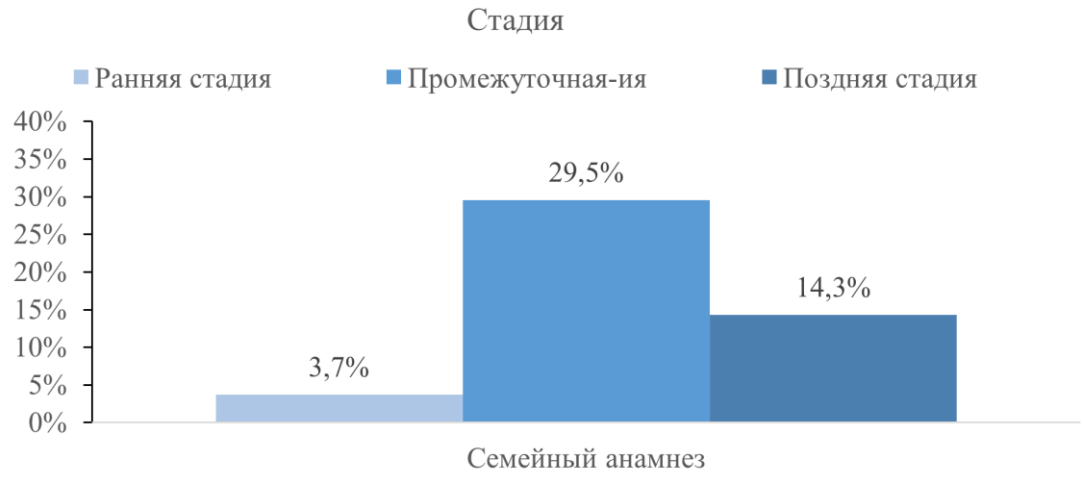


Рисунок 27. Встречаемость отягощенного семейного анамнеза по стадиям AREDS

Наиболее значимые различия встречаемости высокого индекса массы тела (Рисунок 28) были в сравнении промежуточной и поздний стадий (на 35,9%; P < 0,0001).

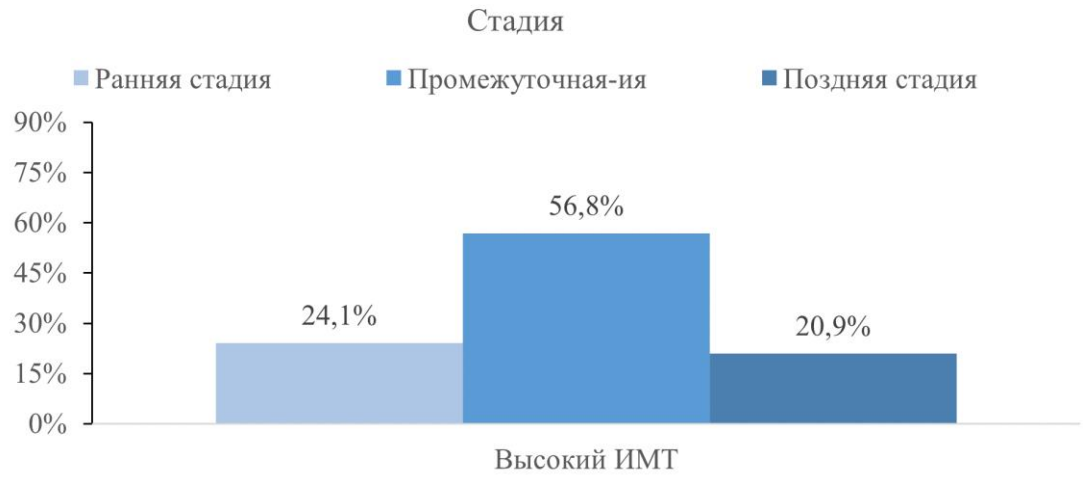


Рисунок 28. Встречаемость высокого ИМТ по стадиям AREDS

Функциональные показатели сетчатки такие, как МКОЗ (Рисунок 29), светочувствительность (Рисунок 30) и стабильность фиксации статистически значимо различались между тремя сравниваемыми группами (Таблицы 28 и 29).

Наиболее значимые различия были обнаружены при сравнении ранней и поздней стадий:

1) МКОЗ – в среднем на 0,4 (P < 0,0001),

2) светочувствительность сетчатки – в среднем на 10,4 дБ (P < 0,0001),

3) нестабильная фиксация 0% напротив 29,7% (P < 0,0001).

Таблица 28.

Функциональные показатели макулы в зависимости от стадии возрастной макулярной дегенерации, (M±S)

Показатель	*Стадия*			*Уровень P (df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
МКОЗ	0,70±0,25	0,55±0,24	0,30±0,28	< 0,0001
Светочувствительность макулы, дБ	25,58±3,09	20,91±5,18	15,19±9,14	< 0,0001

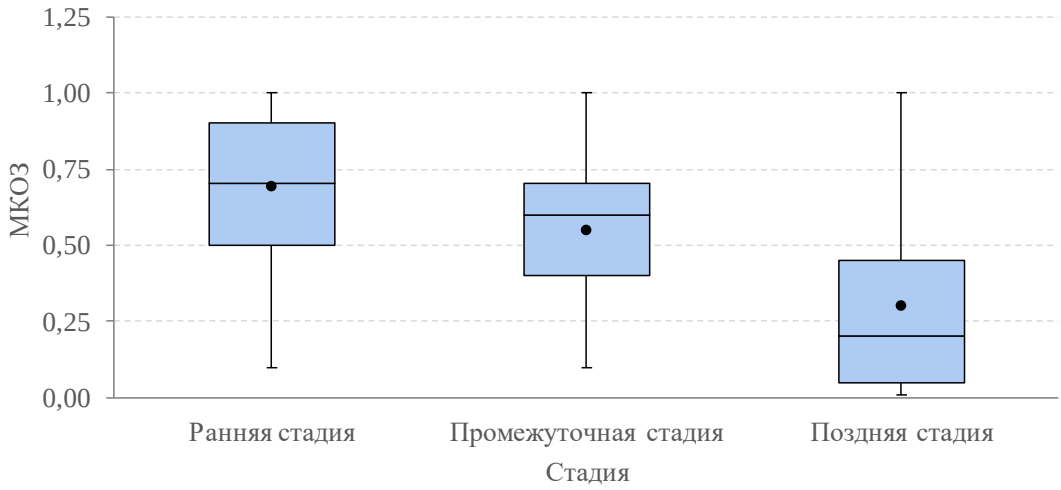


Рисунок 29. Размах МКОЗ по стадиям AREDS

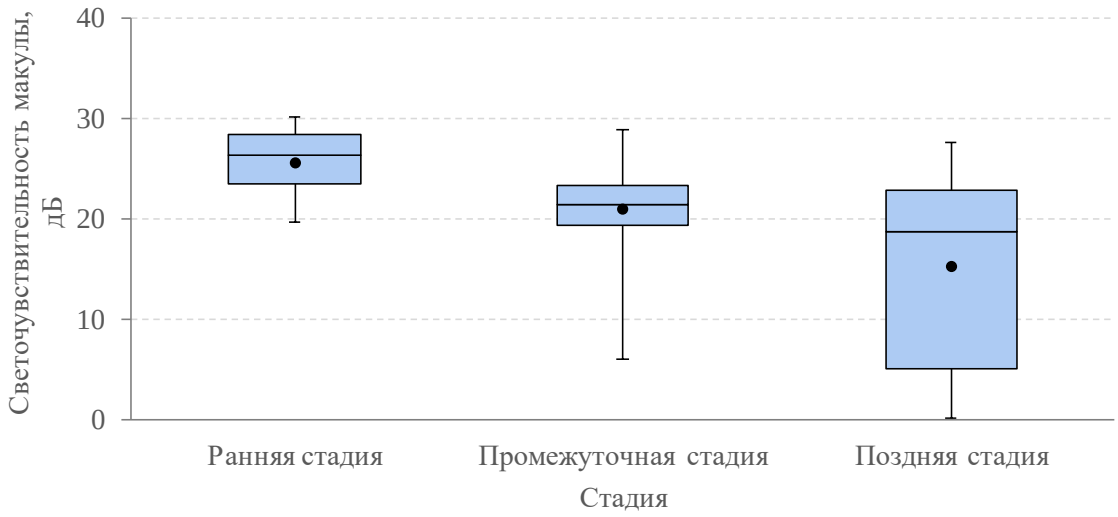


Рисунок 30. Размах светочувствительности макулы по стадиям AREDS

Таблица 29.

Функциональные показатели макулы в зависимости от стадии возрастной макулярной дегенерации

Стабильность фиксации	*Стадия*			*Уровень P (df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
Стабильная	52 (96,3%)	32 (72,7%)	40 (44,0%)	< 0,0001
Относительно нестабильная	2 (3,7%)	12 (27,3%)	24 (26,4%)	
Нестабильная	(0,0%)	(0,0%)	27 (29,7%)	

Изменения параметров сетчатки по стадиям AREDS представлены в Таблице 30. Достоверными отличиями обладали толщина сетчатки в fovea, parafovea, объем

сетчатки в fovea, parafovea и perifovea, Inner retina толщина и объем в fovea, а также Outer retina толщина и объем в fovea.

Таблица 30.

Данные измерений сетчатки по стадиям AREDS, (M±S)

Показатель	*Стадия*			*Уровень P (df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
Толщина сетчатки в fovea	239,98±24,44	243,09±38,40	373,83±169,25	< 0,0001
Толщина сетчатки в parafovea	293,61±26,27	293,73±16,73	336,28±73,93	0,0015
Толщина сетчатки в perifovea	268,36±20,52	273,03±30,72	277,75±40,02	0,1790
Объем сетчатки fovea	0,19±0,02	0,19±0,03	0,27±0,11	< 0,0001
Объем сетчатки parafovea	1,85±0,16	1,85±0,10	2,03±0,37	0,0453
Объем сетчатки perifovea	3,50±0,57	3,72±0,82	3,83±0,76	0,0347
Максим. протяженность отслойки пигментного эпителия		181,13±401,30	245,28±286,07	0,3926
Максимальная высота отслойки пигментного эпителия		63,86±57,17	188,14±145,03	0,1198
Макс протяженность отслойки нейросенсорной сетчатки			313,46±344,49	1,0000
Максимальная высота отслойки нейросенсорной сетчатки			98,42±44,59	1,0000
Inner retina толщина в fovea	70,88±14,86	69,30±12,77	83,90±27,71	0,0112
Inner retina объем в fovea	0,06±0,01	0,05±0,01	0,07±0,02	0,0072
Outer retina толщина в fovea	173,36±16,39	173,90±18,95	227,38±101,74	0,0033
Outer retina объем в fovea	0,14±0,01	0,14±0,01	0,18± 0,08	0,0025

Наиболее значимые различия обнаружены при анализе толщины сетчатки в fovea ранней и поздних стадий (P < 0,0001). Данные представлены на Рисунке 31.

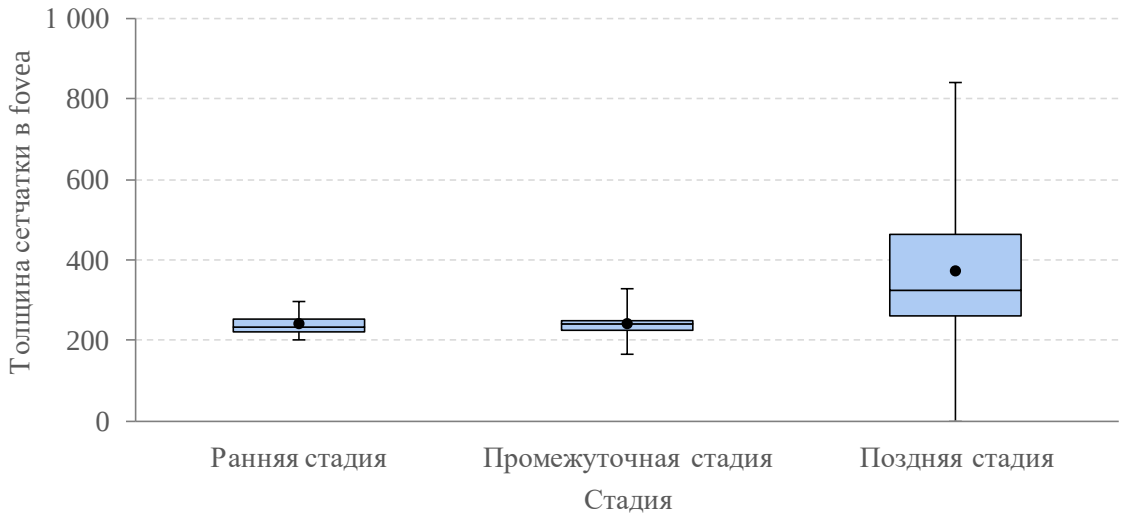


Рисунок 31. Размах толщины сетчатки в fovea по стадиям AREDS

Также значимые различия были обнаружены при анализе объема сетчатки fovea у пациентов с ранней и поздней стадий (в среднем на 0,1; P < 0,0001). Данные представлены на Рисунке 32.

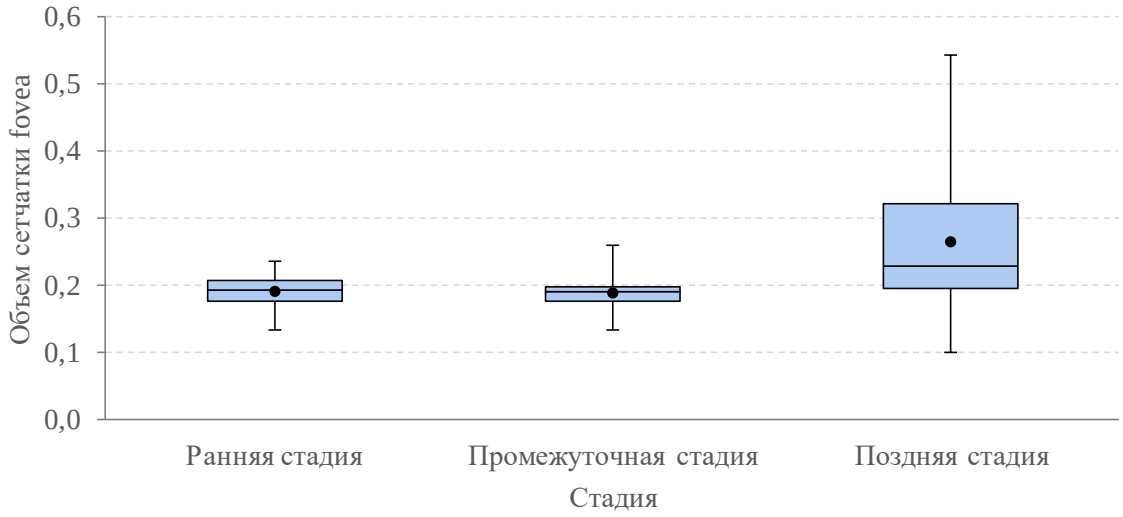


Рисунок 32. Размах объема сетчатки в fovea по стадиям AREDS

Анализ частотного распределения генотипов в зависимости от стадии показал, что генотип TC встречался чаще независимо от стадии (Таблица 31, Рисунок 33)

Также выявлено, что преобладало число носителей генотипа CC с промежуточной стадией, по сравнению с ранней и поздней стадиями (P = 0,0462).

Таблица 31.

Распределение генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 в зависимости от стадии возрастной макулярной дегенерации

Стадия	*Генотипы*			*Уровень P (df = 2)*
	TT	TC	CC	
Ранняя, N = 54	15 (27,78%)	38 (70,37%)	1 (1,85%)	0,0462
Промежуточная, N = 44	18 (40,91%)	24 (54,55%)	2 (4,55%)	
Поздняя стадия, N = 91	38 (41,76%)	52 (57,14%)	1 (1,10%)	

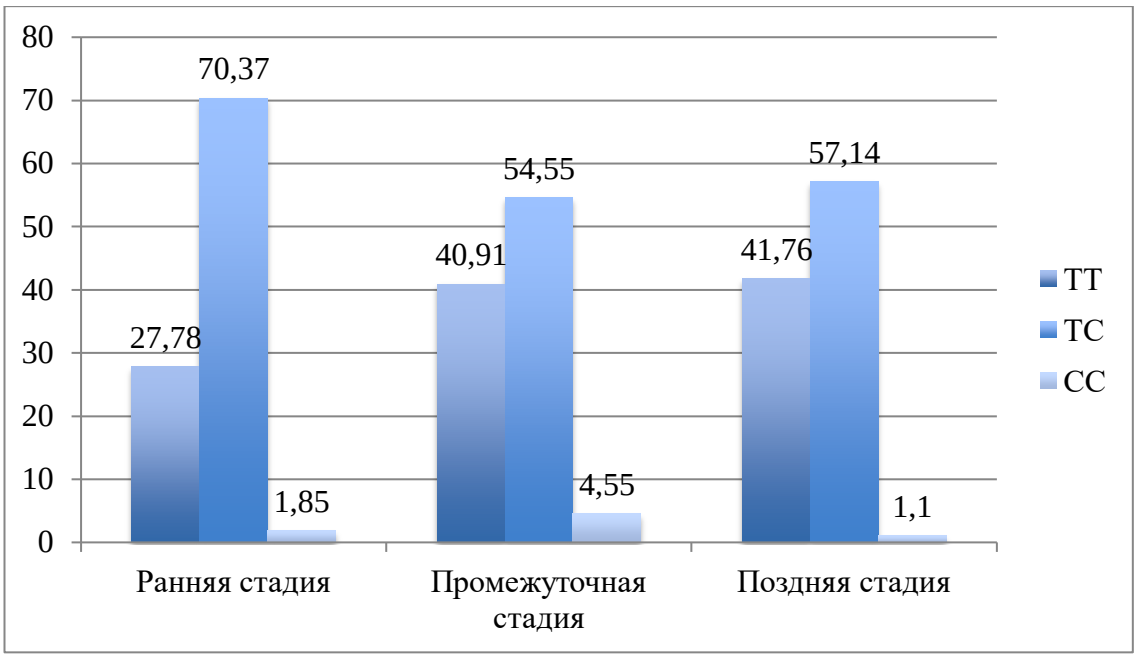


Рисунок 33. Распределение генотипов rs12778366 по стадиям AREDS (%)

При анализе относительной длины теломер все показатели статистически значимо различались между тремя группами. Наименьшая относительная длина как теломер клеток буккального эпителия, так и теломер клеток эпителия роговицы отмечалась у пациентов с поздней стадией (P < 0,0001) (Таблица 32, Рисунки 34 и 35).

Таблица 32.

Относительная длина теломер в зависимости от стадии возрастной макулярной дегенерации

Показатель	*Стадия*			*Уровень P (df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
Длина теломер клеток буккального эпителия	0,80±0,08	0,77±0,06	0,75±0,08	< 0,0001

Продолжение таблицы 32				
Показатель	*Стадия*			*Уровень P (df = 2)*
	Ранняя стадия (N = 54)	Промежуточная стадия (N = 44)	Поздняя стадия (N = 91)	
Длина теломер клеток эпителия роговицы	0,80±0,11	0,77±0,06	0,69±0,04	< 0,0001

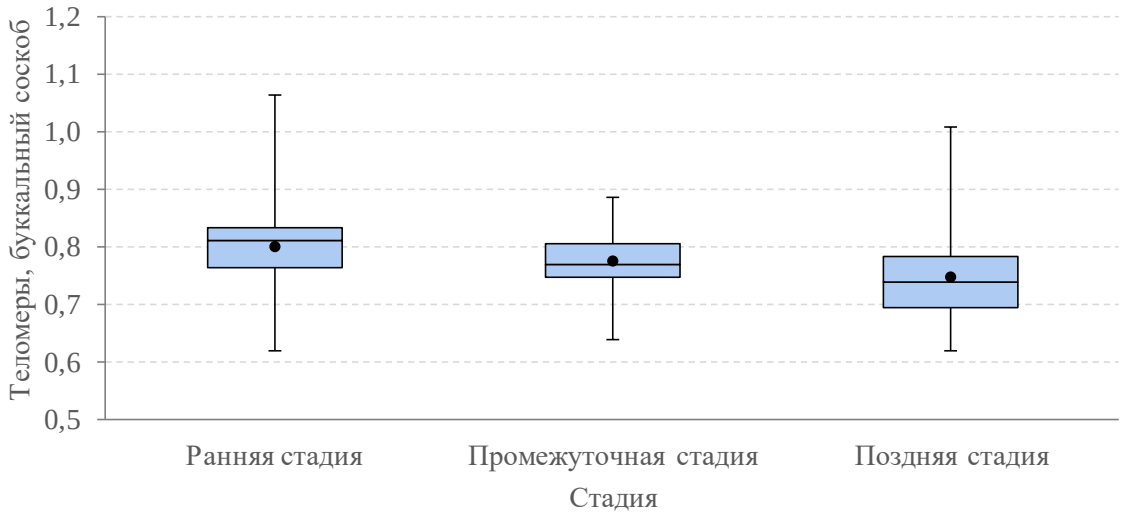


Рисунок 34. Размах длины теломер клеток буккального эпителия по стадиям AREDS

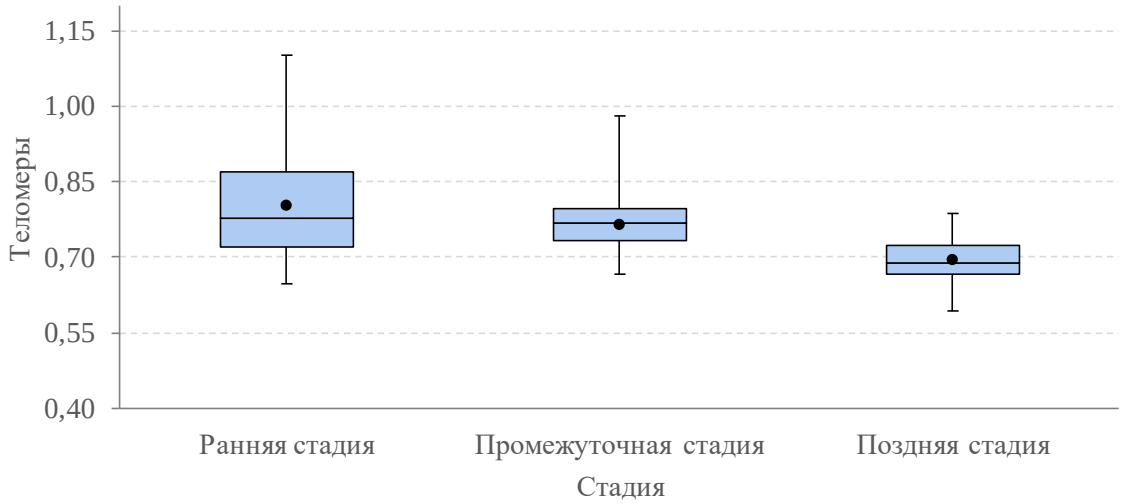


Рисунок 35. Размах длины теломер клеток эпителия роговицы по стадиям AREDS

Клинический пример 1

Пациент Т., 48 лет.

Диагноз: OS Возрастная макулярная дегенерация, влажная форма (AREDS 4) OD здоров

Visus OD 1,0 OS 0,3 sph - 0,5 D = 0,5

Светочувствительность сетчатки OD 27,1 dB OS 21,4 dB

Стабильность фиксации OU стабильная

Сопутствующие заболевания и факторы риска: женский пол

Гетерозиготный генотип TC, короткие теломеры клеток буккального эпителия и эпителия роговицы.

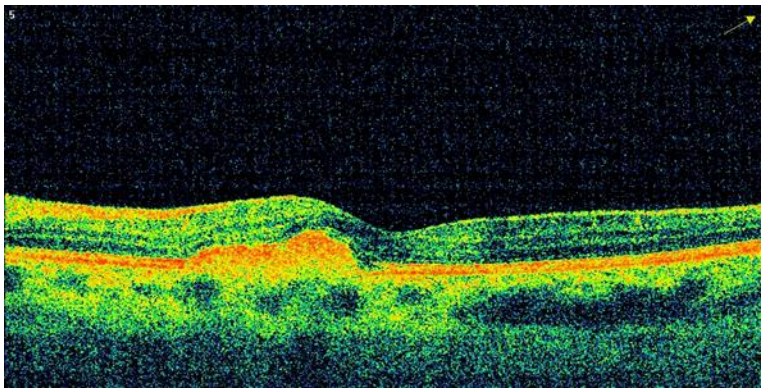


Рисунок 36. ОКТ Макулы OS. ХНВ неактивна, дистрофические изменения ПЭС и эллипсоидной зоны



Рисунок 37. Фоторегистрация глазного дна OS

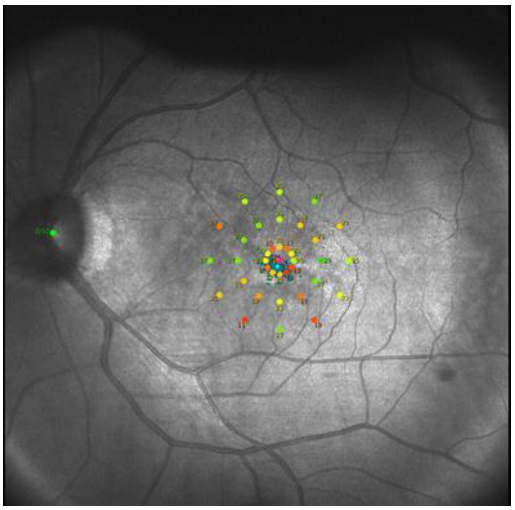


Рисунок 38. Микропериметрия OS

Клинический пример 2

Пациент Д., 59 лет.

Диагноз: OD Возрастная макулярная дегенерация, влажная форма (AREDS 4) OS Гиперметропия

Visus OD 0,3–0,4 н\к OS 0,7 sph + 1,5 D = 1,0.

Светочувствительность сетчатки OD 20,2 dB OS 27,2 dB.

Стабильность фиксации OU стабильная.

Сопутствующие заболевания и факторы риска: курение, светлый цвет радужки.

Гетерозиготный генотип TC, короткие теломеры клеток буккального эпителия и эпителия роговицы.

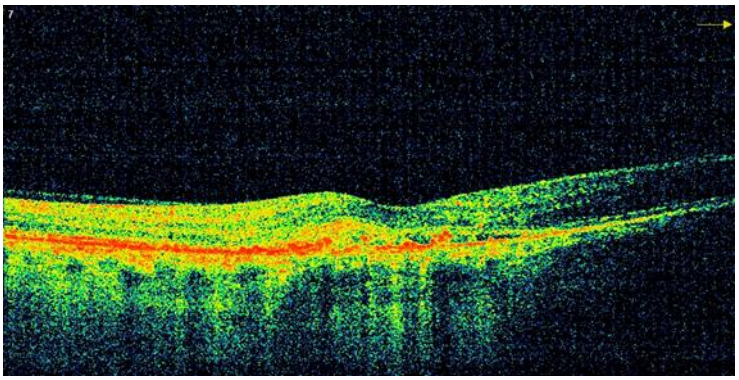


Рисунок 39. ОКТ макулы OD. ХНВ неактвиная, дистрофические изменения ПЭС и эллипсоидной зоны



Рисунок 40. Фоторегистрация глазного дна OD

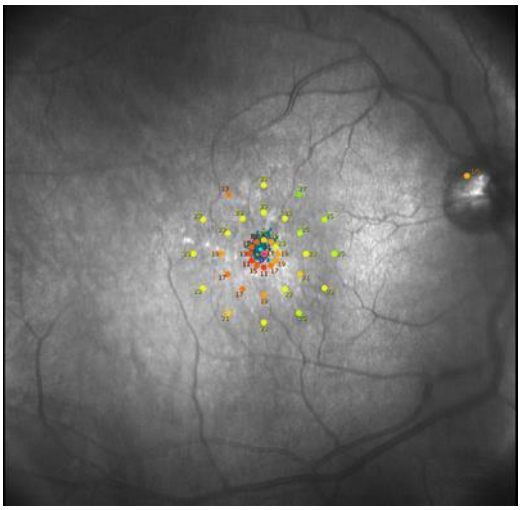


Рисунок 41. Микропериметрия OD

Клинический пример 3

Пациент В., 67 лет.

Диагноз: OU Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма (AREDS 2).

Visus OD 0,5 sph +1,0D = 0,8–0,9 OS 0,9 н\к.

Светочувствительность сетчатки OD 25,2 dB OS 26,5 dB.

Стабильность фиксации OU стабильная.

Сопутствующие заболевания и факторы риска: женский пол, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, высокий ИМТ, сниженная двигательная нагрузка, прием антиоксидантов.

Гомозиготный генотип ТТ, длинные теломеры клеток буккального эпителия и эпителия роговицы.

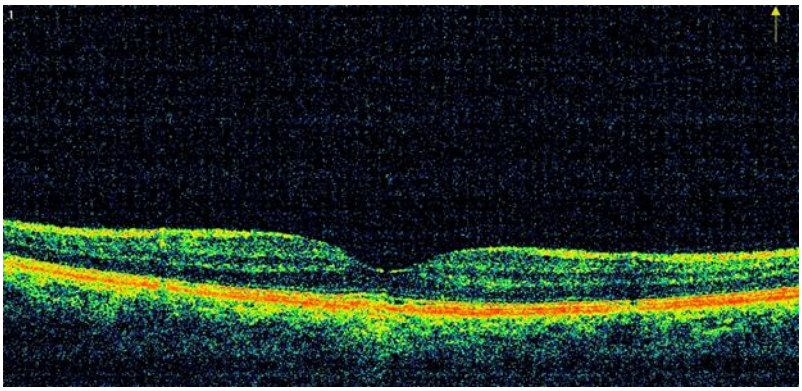


Рисунок 42. ОКТ макулы OD. Мелкие друзы, дезорганизация ПЭС, дефекты эллипсоидной зоны



Рисунок 43. Фоторегистрация глазного дна OD

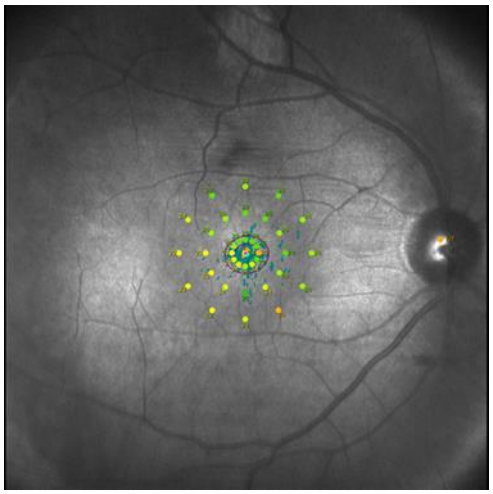


Рисунок 44. Микропериметрия OD

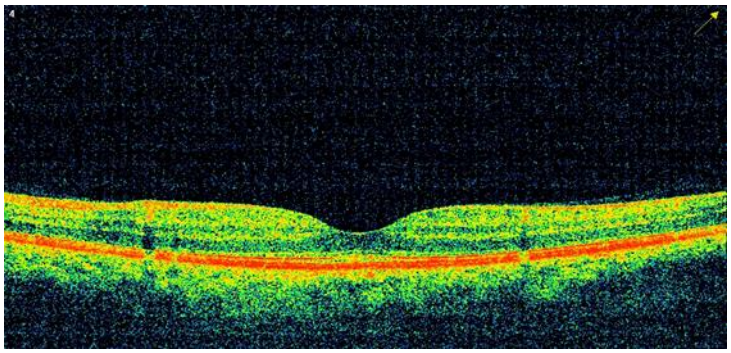


Рисунок 45. ОКТ макулы OS. Мелкие друзы, дезорганизация ПЭС, дефекты эллипсоидной зоны

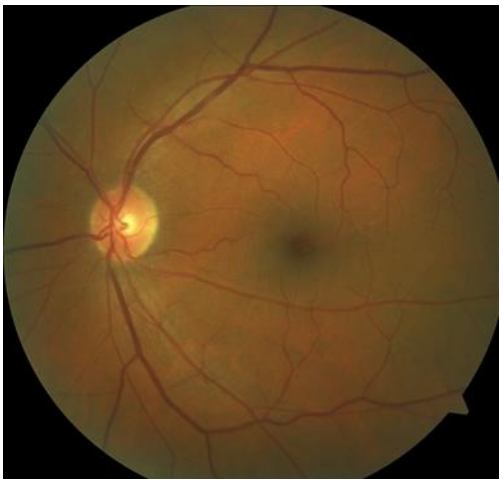


Рисунок 46. Фоторегистрация глазного дна OS

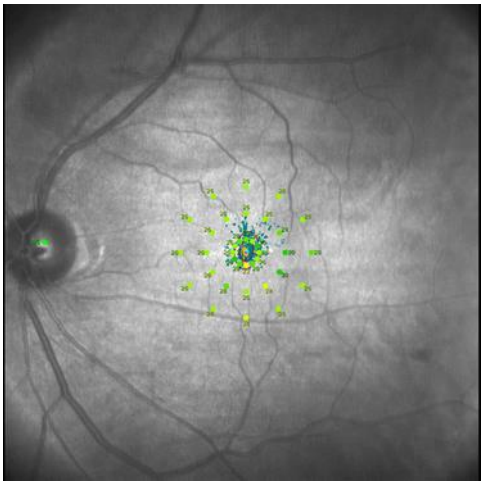


Рисунок 47. Микропериметрия OS

3.4. Влияние полиморфизма rs 12778366 гена SIRT1 и длины теломер клеток эпителия роговицы на терапевтический ответ при лечении афлиберцептом

Группа лечения 44 пациента (44 глаза) с ВМД, влажной формой. Из них 37 женщин, 7 мужчин. Средний возраст пациентов – 73,11±9,19 лет. Носителями генотипа ТТ было 32 пациента (27,3%), 12 пациентов (72,7%) – генотипа ТС, генотип СС не выявлен ни у кого (Рисунок 48).

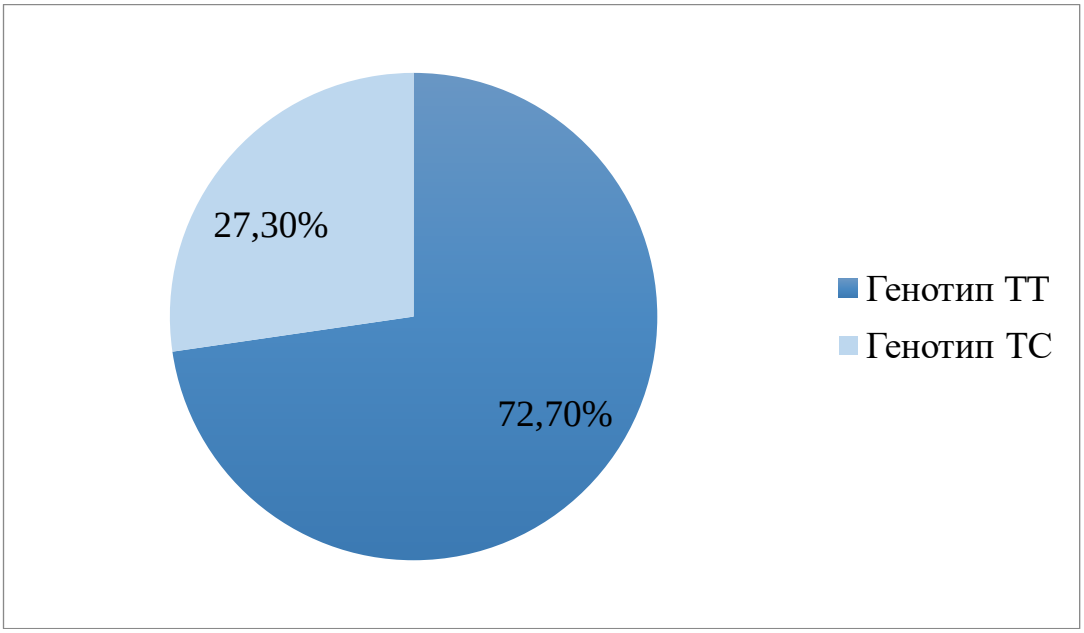


Рисунок 48. Распределение генотипов полиморфизма SIRT1rs12778366 в группе лечения

При анализе возрастных показателей в зависимости от генотипов статистически значимой разницы не (p = 0,2340). Также не было достоверных различий в группах по полу (P = 0,7198). Данные представлены в Таблице 33, Рисунке 49.

Таблица 33.

Возрастно-половые характеристики в зависимости от генотипов

Показатель	*Генотипы*		*Уровень P*
	TT (N = 32)	TC (N = 12)	
Возраст, M±S, лет	72,25±9,34	75,42±9,05	0,2340
Пол, n (%)			
Женский	28 (87,5%)	10 (83,3%)	0,7198
Мужской	4 (12,5%)	2 (16,7%)	

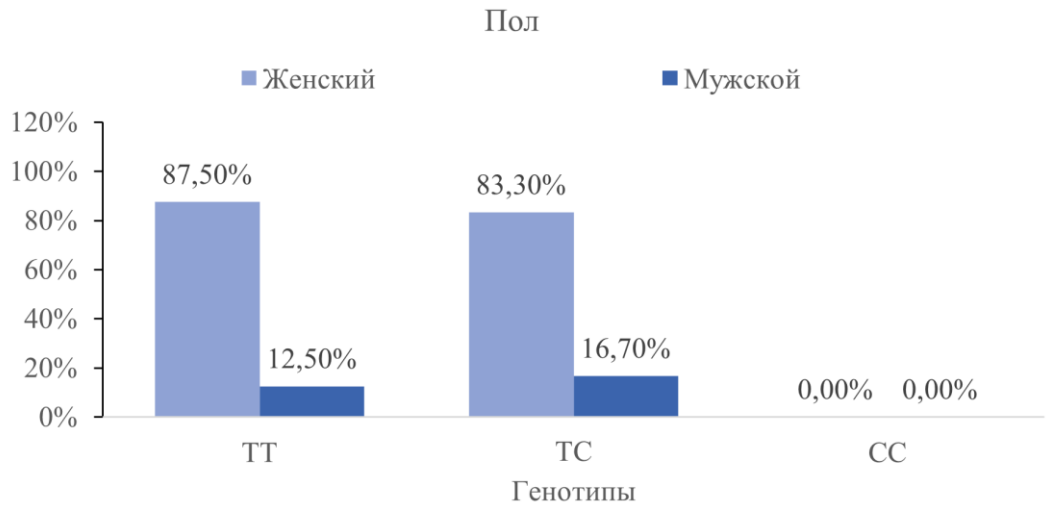


Рисунок 49. Распределение по полу в зависимости от генотипов

Все пациенты получили инъекции препарата афлиберцепта по фиксированной схеме с проведением загрузочных инъекций (три инъекции с интервалом в 1 месяц). Данные сравнения функциональных показателей макулы и толщины сетчатки представлены в Таблице 34. Функциональные показатели макулы (МКОЗ) до и после лечения статистически значимо не различались ($p = 0,7642$). Толщина сетчатки в fovea достоверно уменьшилась после лечения ($p < 0,0001$).

Таблица 34.

Функциональные показатели макулы и параметры сетчатки до и после лечения

Показатель	*До лечения*	*После лечения*	*Уровень P (df = 2)*
МКОЗ	0,31±0,21	0,44±0,25	0,7642
Толщина сетчатки в fovea, мкм	495,89±187,52	291,66±157,72	< 0,0001

Анализ функциональных показателей макулы и параметров сетчатки до и после лечения в зависимости от генотипа полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 показал, что в результате полученного лечения толщина сетчатки в fovea уменьшилась, причем у носителей генотипа TT – почти в два раза ($P < 0,0001$). Функциональные показатели макулы до и после лечения статистически значимо не различались как для носителей генотипа TT, так и генотипа TC ($p = 0,8981$ и $p = 0,9245$ соответственно). Данные представлены в Таблице 35.

Таблица 35.

Функциональные показатели макулы и параметры сетчатки до и после лечения в зависимости от генотипа полиморфизма rs12778366 гена SIRT1, (M±S)

Генотипы	*До лечения*	*После лечения*	*Уровень P (df = 2)*
МКОЗ			
TT, N = 32	0,3±0,19	0,47±0,21	0,8981
TC, N = 12	0,33±0,12	0,35±0,16	0,9245
Толщина сетчатки в fovea, мкм			
TT, N = 32	503,18±109,16	252,12±42,44	< 0,0001
TC, N = 12	476,42±156,79	279,17±92,66	0,0230

Сравнительный анализ показал, что относительная длина теломер до и после лечения статистически значимо не различается (p > 0,05) (Таблица 36).

Таблица 36.

Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы до и после лечения, (M±s)

Показатель	*До лечения*	*После лечения*	*Уровень P (df = 2)*
Относительная ДТЛ клеток эпителия роговицы	0,690±0,031	0,694±0,031	0,3741

Выявлены статистически значимые различия относительной длины теломер клеток роговицы после полученного лечения в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1: у носителей генотипа TC относительная длина теломер меньше, чем у носителей генотипа TT (p = 0,0421) (Таблица 37). Это может свидетельствовать о том, что пациенты с генотипом TC менее восприимчивы к лечению.

Таблица 37.

Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы в зависимости от генотипов полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 до и после лечения, (M±s)

Показатель	*Генотипы*		*Уровень P (df = 2)*
	TT (N = 32)	TC (N = 12)	
Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы			
До лечения	0,695±0,03	0,679±0,03	0,2489
После лечения	0,699±0,031	0,678±0,027	0,0421

При анализе относительной длины теломер выявлено, что удлинение теломер после лечения отмечалось у 90,6% носителей генотипа ТТ, в то время как у носителей генотипа ТС отмечалось в 58,3% случаев (p = 0,0134) (Таблица 38; Рисунок 50). Можно предположить, что генотип ТТ обладает протективным потенциалом.

Таблица 38.

Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы после лечения

Показатель	*Генотипы*		*Уровень P (df = 2)*
	ТТ (N = 32)	ТС (N = 12)	
Относительная длина теломер клеток эпителия роговицы, N (%)			
Удлинение теломер после лечения	29 (90,6)	7 (58,3)	0,0134
Укрочение теломер после лечения	3 (9,4)	5 (41,7)	

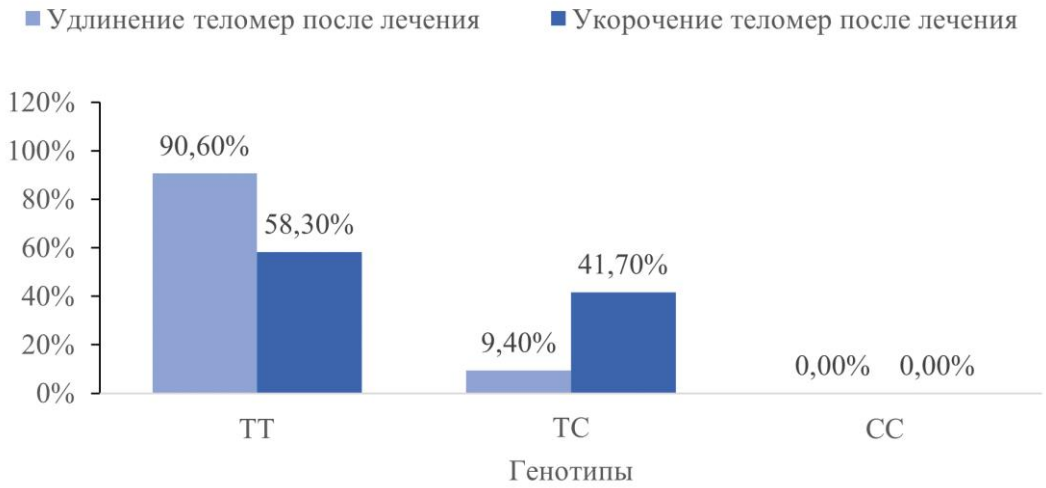


Рисунок 50. Относительная длина теломер клеток роговицы до и после лечения

Клинический пример 4

Пациент Х., 63 года.

Установленный диагноз: OD Возрастная макулярная дегенерация, влажная форма. OS Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма. OU Начальная катаракта. Visus OD 0,3 н\к, OS 0,7 sph – 0,5 D = 1,0.

OD толщина сетчатки в fovea 604 мкм.

Генотип ТТ, короткие теломеры клеток эпителия.

После проведенного лечения: Visus OD 0,7 н\к, OD толщина сетчатки в fovea 257 мкм, отмечается удлинение теломер клеток эпителия роговицы.

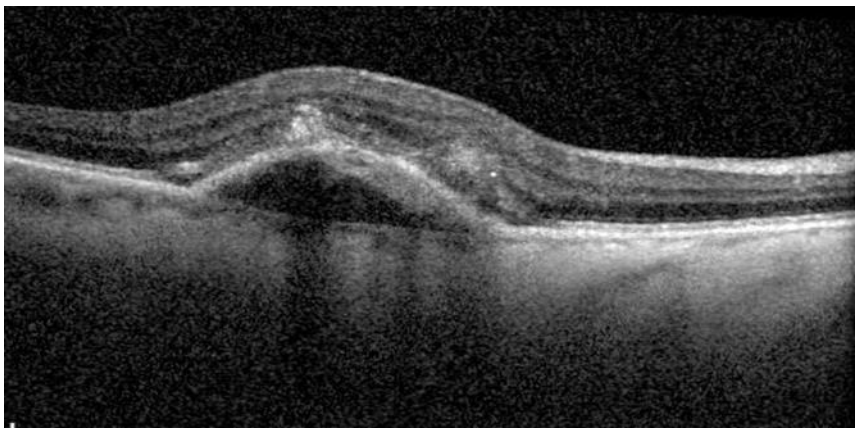


Рисунок 51. ОКТ макулы до лечения

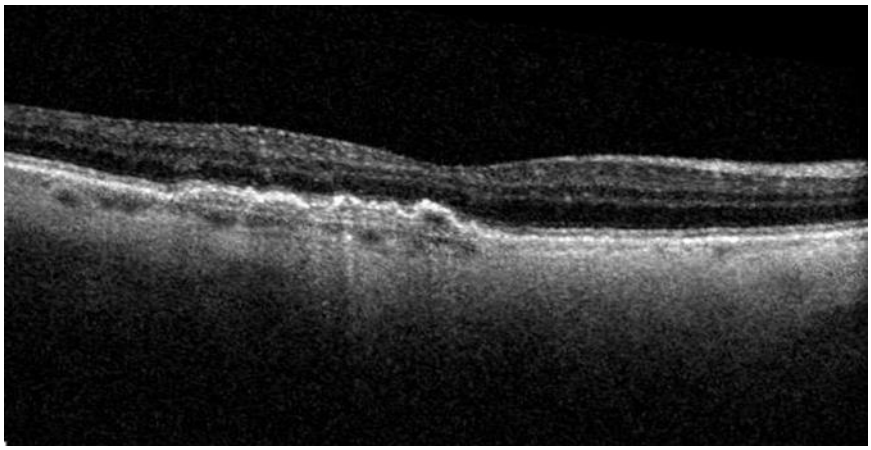


Рисунок 52. ОКТ макулы после проведения 3 нагрузочных инъекций афлиберцепта

Клинический пример 5

Пациент Р., 69 лет.

Установленный диагноз: OS Возрастная макулярная дегенерация, влажная форма. OD Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма. OU Начальная катаракта.

Visus OS 0,05 н\к, OD 0,6 н\к.

OS толщина сетчаки в fovea 693 мкм.

Генотип ТТ, короткие теломеры клеток эпителия роговицы.

После проведенного лечения: Visus OS 0,6 н\к, OS толщина сетчатки в fovea 261 мкм, отмечается удлинение теломер клеток эпителия роговицы.

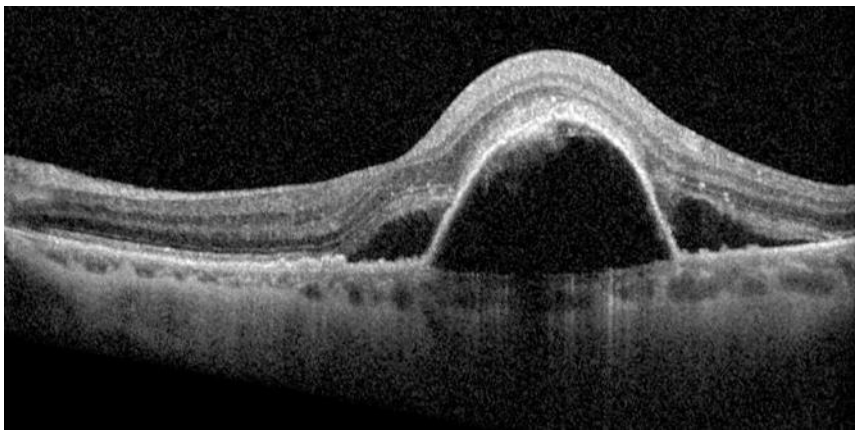


Рисунок 53. ОКТ макулы до лечения

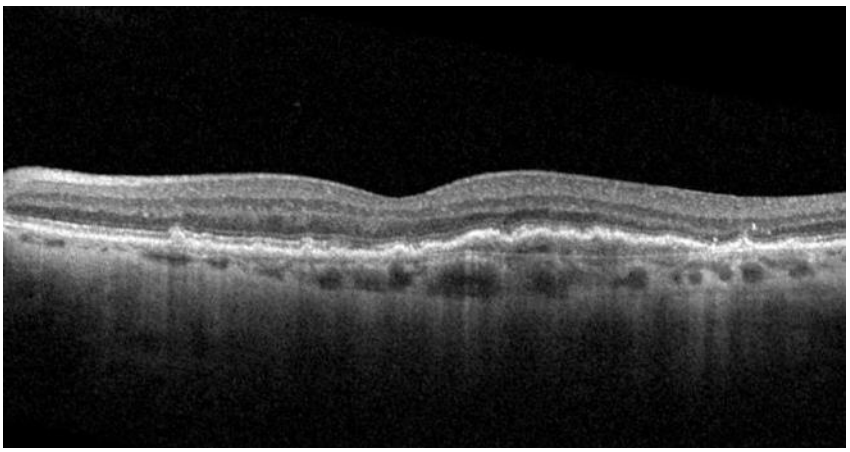


Рисунок 54. ОКТ макулы после проведения 3 нагрузочных инъекций афлиберцепта

Клинический пример 6

Пациент А., 64 года.

Установленный диагноз: OD Возрастная макулярная дегенерация, влажная форма. OS Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма. OU Начальная катаракта.

Visus OD 0,2 sph + 3,0 D = 0,4 OS 0,4 sph + 1,75 D = 0,7–0,8.

OD толщина сетчатки в fovea 843 мкм

Генотип ТС, короткие теломеры клеток эпителия роговицы.

После проведенного лечения: Visus OD 0,2 sph + 2,25 = 0,4, OD толщина сетчатки в fovea 578 мкм, удлинение теломер клеток эпителия роговицы отмечено не было.

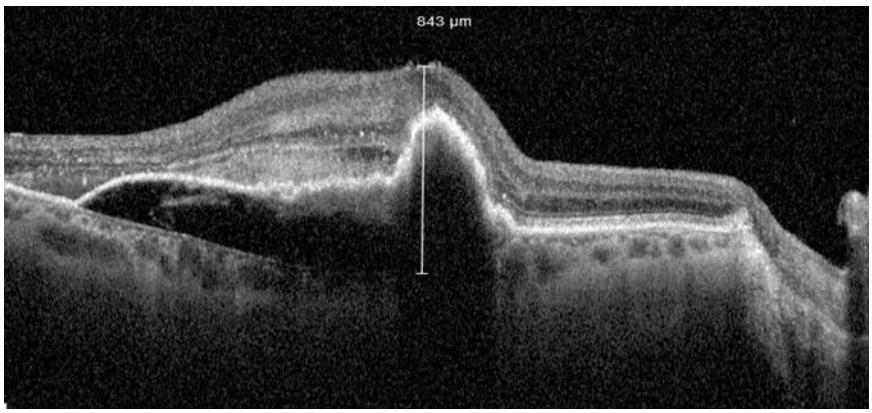


Рисунок 55. ОКТ макулы до лечения

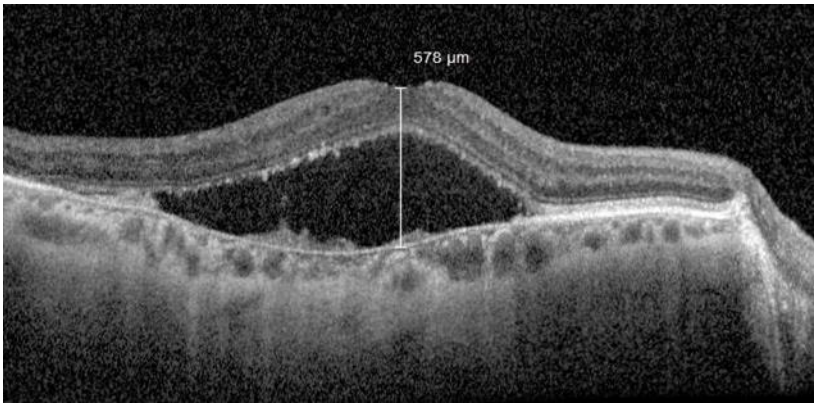


Рисунок 56. ОКТ макулы после проведения 3 нагрузочных инъекций афлиберцепта

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире отмечается увеличение заболеваемости ВМД не только за счет лиц пожилого, но и за счет лиц среднего возраста. Несмотря на достижения современной офтальмологии, в настоящее время нет достоверных методик определения предрасположенности и прогнозирования течения данной патологии. До настоящего времени исследования, изучающие ассоциированные различия длины теломер и влияние полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 на риск развития ВМД и ее течение в различных возрастных группах, в российской популяции не проводились.

Проведено обследование 140 пациентов с ВМД и 70 пациентов без данной патологии. 96 пациентам с ВМД проводись диагностические манипуляции, а 44 пациентам, наряду с диагностическими процедурами, проводилось лечение препаратом «Афлиберцепт» по фиксированной схеме с проведением загрузочных инъекций (три инъекции с интервалом в 1 месяц).

В соответствии с поставленной целью и задачами были выделены 4 основных этапа исследования. На первом этапе при сравнении 96 пациентов основной группы и группы контроля выявлено, что ведущими факторами риска ВМД в данном исследовании являлись светлый цвет радужки, высокий ИМТ, атеросклероз, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и гиподинамия. Оценка клинических показателей в зависимости от генотипов в основной группе показала, что у носителей генотипа TC чаще диагностировались мягкие друзы. Проведенные молекулярно-генетические исследования полиморфизма rs12778366 SIRT1 и длины теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы доказали, что генотип TC rs12778366 SIRT1 увеличивает риск развития ВМД в общей и доминантной моделях наследования в 2,553 и 2,516 раза ($P = 0,008$). Также было отмечено укорочение длины теломер буккального эпителия и клеток эпителия роговицы у пациентов с данной патологией по сравнению с группой контроля (для клеток буккального эпителия – 0,77±0,08 против 0,99±0,13, для клеток эпителия роговицы – 0,74±0,09 против 1,07±0,12 ($P < 0,0001$)). Это может свидетельствовать о том, что лица с поздними стадиями возрастной макулярной дегенерации обладают более ранним репликативным старением.

На втором этапе исследования анализ распределения стадий ВМД по классификации AREDS не показал статистически значимых различий между возрастными группами, что свидетельствует о том, что в нашем исследовании не отмечалось зависимости стадии заболевания от возраста (P = 0,6177). Распределение генотипов по возрастным группам было однородным и не показало статистической разницы (P = 0,2182).

Анализ данных третьего этапа исследования, что наименьшая относительная длина как теломер клеток буккального эпителия, так и теломер клеток эпителия роговицы отмечалась у пациентов с поздней стадией (P < 0,0001).

На четвертом этапе исследования проводилась оценка терапевтического ответа при лечении ингибиторами ангиогенеза. Анализ функциональных показателей макулы и параметров сетчатки до и после лечения в зависимости от генотипа полиморфизма rs12778366 гена SIRT1 показал, что в результате полученного лечения толщина сетчатки в fovea уменьшилась, причем у носителей генотипа TT – почти в два раза. Относительная длина теломер клеток роговицы у носителей генотипа TC была меньше, чем у носителей генотипа TT, что может свидетельствовать о том, что пациенты с генотипом TC менее восприимчивы к лечению.

Проведенное исследование показало, что генетическое тестирование является перспективным направлением в практической офтальмологии. Данные генетического скрининга могут быть использованы для ранней диагностики, прогноза клинического течения и эффективности лекарственной терапии при влажной форме ВМД.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Московского офтальмологического центра ДЗМ ГБУЗ им. С. П. Боткина акт внедрения от 01.08.2020. Результаты научных исследований включены в раздел № 9 «Заболевания сетчатки» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.59 Офтальмология, в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-офтальмологов кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с возрастной макулярной дегенерацией генетическим фактором предрасположенности является гетерозиготный генотип TC rs12778366 SIRT1, увеличивающий риск ее развития в общей и доминантной моделях наследования в **2,553** и **2,516** раза соответственно (P = 0,008).

2. О более раннем репликативном старении у лиц, страдающих возрастной макулярной дегенерацией, свидетельствует выявленное укорочение длины теломер буккального эпителия и клеток эпителия роговицы у пациентов с данной патологией по сравнению с группой контроля (для клеток буккального эпителия – 0,74±0,09 против 1,07±0,12 для клеток эпителия роговицы – 0,77±0,08 против 0,99±0,13 (P < 0,0001).

3. Определено, что при поздних стадиях возрастной макулярной дегенерации выявляется статистически значимое укорочение теломер клеток буккального эпителия и эпителия роговицы по сравнению с ранней и промежуточной стадиями (P < 0,0001), что свидетельствует о том, что лица с поздними стадиями возрастной макулярной дегенерации обладают более ранним репликативным старением.

4. Установлено, что пациенты с генотипом TC rs12778366 SIRT1 менее восприимчивы к лечению афлиберцептом, в то время как генотип TT обладает протективным действием. Так, после проведенного лечения, увеличение длины теломер выявлено у 90,6% носителей генотипа TT, в то время как у носителей генотипа TC – в 58,3% случаев (p = 0,0134), при этом отмечалась достоверная разница в уменьшении отека сетчатки как у носителей генотипа TT (P < 0,0001), так и у носителей генотипа TC (p = 0,0230). У носителей генотипа TT отек уменьшился почти в два раза с 503,18±109,16 до 252,12±42,44 (P < 0,0001).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью повышения эффективности ранней диагностики возрастной макулярной дегенерации включить в алгоритм обследования молекулярно-генетическое тестирование по полиморфизму rs12778366 гена SIRT1 и длине теломер клеток роговицы не только у лиц с установленным диагнозом, но и у группы риска.

У пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации перед введением афлиберцепта рекомендуется проводить молекулярно-генетическое тестирование по полиморфизму rs12778366 гена SIRT1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО – антиоксидант
АФК – активные формы кислорода
ВМД – возрастная макулярная дегенерация
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГА – географическая атрофия
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВИ – интравитреальная инъекция
ИМТ – индекс массы тела
ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки
МКОЗ – максимально коррегируемая острота зрения
нВМД – неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОШ – отношение шансов
ПЭС – пигментный эпителий сетчатки
РНК – рибонуклеиновая кислота
ФДТ – фотодинамическая терапия
ФРГД – фоторегистрация глазного дна
ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация
ЭСК – эмбриональные стволовые клетки
AREDS – Age-Related Eye Disiase Study
CFB – фактор комплемента B
CFH – фактор комплемента H
cORA – Complete outer retinal atrophy, полная атрофия наружного слоя сетчатки
cRORA – Complete RPE and outer retinal atrophy, полная атрофия РПЭ и наружного слоя сетчатки
GWAS – Genome-wide association studies, каталог
IGF – инсулиноподобный фактор роста
iORA – Incomplete outer retinal atrophy, неполная атрофия наружного слоя сетчатки
iRORA – Incomplete RPE and outer retinal atrophy , неполная атрофия РПЭ и наружного слоя сетчатки
miRNA – малые некодирующие молекулы РНК, микроРНК
NAD – никотинамидадениндинуклеотид
PDGF-BB – фактор роста тромбоцитов BB
RNS – активные формы азота
PRE – пигментный эпителий сетчатки
ROS – активные формы кислорода
rs12778366 – однонуклеотидный полиморфизм 12778366
SIRT1 – sirtuin 1, сиртутин 1
STARS – Sim-plified Théa AMD Risk-Assessment Scale, скрининговый опросник
TERT – telomerase reverse transcriptase, теломеразная обратная транскриптаза
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β
TLR3 – Toll-like receptor 3

VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агарков, Н. М. Тревожно-депрессивные состояния у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией, сочетанной с катарактой глаза / Н. М. Агарков, Д. А. Коняев, Е. А. Маркелова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 2. – С. 14–26.

2. Астахов, Ю. С. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией / Ю. С. Астахов, П. А. Нечипоренко // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 47–56.

3. Баринов, Э. Ф. Молекулярные механизмы формирования друз в сетчатке глаза при возрастной макулярной дегенерации. Обзор / Э. Ф. Баринов // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № S3. – С. 550–555.

4. Белехова, С. Г. Роль генетически детерминированных факторов в патогенезе возрастной макулярной дегенерации / С. Г. Белехова, Ю. С. Астахов // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 8, № 4. – Р. 30–39.

5. Бикбов, М. М. Взаимосвязь цвета радужки и развития возрастной макулярной дегенерации (предварительное сообщение) / М. М. Бикбов, А. В. Гиззатов, Р. М. Зайнуллин, К. Р. Сафиуллина // Точка зрения. Восток – Запад. – 2019. – № 2. – С. 76–78.

6. Бобыкин, Е. В. Антиангиогенная терапия «влажной» возрастной макулярной дегенерации: анализ причин отказа пациентов от последующего наблюдения / Е. В. Бобыкин, С. А. Коротких, В. Я. Крохалев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2021. – № 2. – Р. 66–74.

7. Борискина, Л. Н. Лазерная хирургия промежуточной стадии возрастной макулярной дегенерации / Л. Н. Борискина, М. Ю. Гуро, В. Н. Потапова, С. В. Балалин // Точка зрения. Восток – Запад. – 2017. – № 2. – С. 67–69.

8. Будзинская, М. В. Сравнение клинических и real-life исследований эффективности атнти-VEGF терапии возрастной макулярной дегенерации / М. В. Будзинская, А. А. Плюхова, А. В. Шеланкова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – № 5. – С. 102–107.

9. Будзинская, М. В. Фармакологический анализ резистентности к анти-VEGF-препаратам / М. В. Будзинская, А. А. Плюхова, И. В. Андреева [и др.] // Офтальмология. – 2018. – № 15 (4). – С. 382–387.

10. Быков, А. Т. Современные представления о роли диеты и мышечных нагрузок в торможении старения и развития возрастно-зависимых кардиоваскулярных заболеваний / А. Т. Быков, А. А. Дюжиков, Т. Н. Маляренко // Медицинский журнал. – 2015. – № 3. – Р. 7–12.

11. ВМД: Взгляд на проблему глазами разных специалистов // Мир офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 24–25.

12. Возрастная макулярная дегенерация: от истоков к новым горизонтам // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 7. – С. 32–38.

13. Гайдук, К. Ю. Клеточные технологии в лечении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: современное состояние проблемы / К. Ю. Гайдук, С. В.

Чурашов, А. Н. Куликов // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 35–41.

14. Гохуа, Т. И. Использование фитоминерального природного комплекса при лечении ранних стадий возрастной макулярной дегенерации / Т. И. Гохуа, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 2. – С. 151–155.

15. Григорьева, Н. Н. Возрастная макулодистрофия у больных сахарным диабетом / Н. Н. Григорьева // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 28. – С. 28–29.

16. Егоров Е. А. Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации / Е. А. Егоров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 17 (4). – С. 235–238.

17. Ермакова, Н. А. Роль воспаления в развитии возрастной макулярной дистрофии / Н. А. Ермакова // Вестник офтальмологии. – 2018. – № 134 (6). – Р. 116–123.

18. Завгородняя, Н. Г. Возрастная макулярная дегенерация сетчатки : учеб. пособие для студентов 4 курса мед фак. для врачей-интернов специальности «Офтальмология» и «Общая практика – семейная медицина»

19. Задворная, О. Л. Факторы риска неинфекционных забол/ Н. Г. Завгородняя, Л. Э. Саржевская, И. А. Поплавская. – Запорожье : ЗГМУ, 2015. – 61 с.еваний : учебное пособие/ О. Л. Задворная, К. Н. Борисов. – М. : ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 65 с.

20. Золотарев, А. В. Влияние заболеваний органа зрения на уровень смертности населения / А. В. Золотарев, Е. В. Карлова, Е. В. Мирошниченко // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 47–53.

21. Измайлов, А. С. Фотодинамическая терапия при патологии макулы / А. С. Измайлов // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – № 4. – С. 273–274.

22. Иошин, И. Э. Безопасноть интравитерлаьных инъекций / И. Э. Иошин // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – Р. 71–79.

23. Иошин, И. Э. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией / И. Э. Иошин, Т. А. Аноприева // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – № 3. – Р. 102–112.

24. Калюжная, Е. Н. Метаболический синдром и патология органа зрения (обзор литературы) / Е. Н. Калюжная, М. Н. Пономарева, И. М. Петров // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 2 (102). – С. 137–142.

25. Коненков, В. И. Персонализированный иммуногенетический прогноз предрасположенности человека к офтальмопатологии различного генеза / В. И. Коненков, А. В. Шевченко, В. Ф. Прокофьев [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 6–14.

26. Коняев, Д. А. Геронтологические особенности и математическое прогнозирование возрастной макулярной дегенерации / Д. А. Коняев, Д. И. Агаркова, Л. В. Шульга [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 133–137.

27. Коротких, С. А. Применение нутрицевтиков у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации на фоне ускоренного старения организма / С. А. Коротких, Г. В. Жиборкин, Е. С. Князева, Л. В. Русакова // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 259–264.

28. Кочмашева, Л. А. Значение скрининговых опросников для выявления риска развития возрастной макулярной дегенерации / Л. А. Кочмашева, З. Ю. Прохорова, А. Г. Гринев // Офтальмология. – 2019. – № 16 (4). – Р. 501–507.

29. Мошетова, Л. К. Результаты лечения антиоксидантными и ангиопротекторными препаратами пациентов с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2-го типа / Л. К. Мошетова, И. В. Воробьева, И. Б. Алексеев, Л. Г. Михалева // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131, № 3. – С. 34–44.

30. Мошетова, Л. К. Стволовые клетки в лечении возрастной макулярной дегенерации / Л. К. Мошетова, О. И. Абрамова, И. Н. Сабурина, К. И. Туркина // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – № 3. – Р. 143–148.

31. Назарян, М. Г. Медико-социальная реабилитация инвалидов вследствие возрастной макулярной дегенерации сетчатки / М. Г. Назарян // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2015. – № 3. – С. 13–15.

32. Назарян, М. Г. Современные аспекты инвалидности вследствие патологии органа зрения / М. Г. Назарян, П. М. Арбуханова // Казанский медицинский журнал. – 2015. –№ 2. – С. 224–226.

33. Нечипоренко, П. А. Важные аспекты ОКТ-диагностики при ВМД / П. А. Нечипоренко // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 28. – С. 32–33.

34. Обрубов, А. С. Изменения сетчатки при индуцированной гипоэстрогении (по данным оптической когерентной томографии) / А. С. Обрубов, С. А. Обрубов, И. Б. Медведев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 632–634.

35. Офтальмология : клинические рекомендации / под ред. В. В. Нероева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 496 с.

36. Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой [и др.].– М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.

37. Пупышева, А. Д. Витамин d и возрастная макулярная дегенерация / А. Д. Пупышева, Е. И. Ким // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 12-4. – С. 119–120.

38. Семенова, Н. С. Вариабельность макулярных друз: возможности мультимодальной визуализации / Н. С. Семенова, В. С. Акопян, А. С. Родин // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 6. – С. 78–86.

39. Ситник, Г. В. Лечение возрастной макулярной дистрофии сетчатки: возможности и эффективность / Г. В. Ситник // Военная медицина. – 2018. – № 3. – С. 40–44.

40. Соломко Э. Ш. Ингибиторы ангиогенеза растительного происхождения: перспективы использования в клинической онкологии / Э. Ш. Соломко, Е. В. Степанова, М. Е. Абрамов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 3–10.

41. Федирко, П. А. Эффективность длительного использования комплекса с лютеином, зеаксантином и ресвератролом при начальной стадии ВМД у лиц, подвергающихся радиационному влиянию малой интенсивности (предварительные результаты) / П. А. Федирко, Т. Ф. Бабенко, Р. Е. Доричевская // Офтальмология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 526–532.

42. Федотова, Т. С. Избыточный вес – фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации сетчатки у пациентов? / Т. С. Федотова, В. М. Хокканен, С. В. Трофимова // Точка зрения. Восток – Запад. – 2016. – № 2. – С. 118–120.

43. Федотова, Т. С. Применение комплекса пептидных биорегуляторов у пациентов с полиморфизмом генов CFH и arms2 / Т. С. Федотова, В. М. Хокканен, С. В. Трофимова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 1 (61). – С. 40–43.

44. Филиппова, О. В. Выбор лекарственной формы для лечения и профилактики патологий сетчатки / О. В. Филиппова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – № 19 (4). – С. 211–216.

45. Фурсова, А. Ж. Роль различных типов локализации ретинальной «жидкости» как прогностических биомаркеров в выборе режима антиангиогенной терапии при возрастной макулярной дегенерации / А. Ж. Фурсова, А. С. Дербенева, М. А. Васильева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2020. – № 6. – С. 227–234.

46. Хокканен, В. М. Результаты выявления рисков возрастной макулярной дегенерации у лиц молодого возраста / В. М. Хокканен, М. Н. Жанзаков, Б. К. Куанышбаева, А. Б. Амирашов // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 6. – С. 147–150.

47. Эфендиева, М. Х. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы / М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская, В. В. Кадышев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 135 (3). – Р. 121–127.

48. Adams, M. K. Abdominal obesity and age-related macular degeneration / M. K. Adams, J. A. Simpson, K. Z Aung. [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2011. – № 173. – P. 1246–1255.

49. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. – DOI 10.1001/jama.2013.4997 // JAMA. – 2013. – № 19. – P. 2005–2015.

50. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3 // Ophthalmology. – 2000. – № 107. – P. 2224–2232.

51. Akiyama, M. Genome-ide association study suggests four variants influencing outcomes with ranibizumab therapy in exudative age-related macular degeneration / M. Akiyama, A. Takahashi, Y. Momozawa [et al.] // J. Hum. Genet. – 2018. – № 63. – P. 1083–1091.

52. Al-Zamil, W. M. Recent developments in age-related macular degeneration: a review / W. M. Al-Zamil, S. A. Yassin // Clin. Interv. Aging. – 2017. – № 12. – P. 1313–1330.

53. Amano, H. Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Telomere-Dependent Disease / H. Amano, A. Chaudhury, C. Rodriguez-Aguayo [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmet.2019.03.001. – PMID: 30930169. – PMCID: PMC6657508 // Cell Metab. – 2019 Jun 4. – № 29 (6). – P. 1274–1290.e9.

54. Aoki, A. Risk factors for age-related macular degeneration in an elderly Japanese population: the Hatoyama Study / A. Aoki, X. Tan, R. Yamagishi [et al.]. – DOI 10.1167/iovs.14-16339 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2015. – № 56 (4). – P. 2580–2585.

55. Ardeljan, D. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging / D. Ardeljan, C. C. Chan // Prog. Retin. Eye. Res. – 2013. – № 37. – P. 68–89.

56. Ashraf, M. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option / M. Ashraf, A. A. R. Souka // Eye. – 2017. – № 31 (11). – P. 1523–1536.

57. Balaiya, S. Sirtuins Expression and Their Role in Retinal Diseases / S. Balaiya, K. K. Abu-Amero, A. A. Kondkar, K. V. Chalam. – DOI 10.1155/2017/3187594 // Oxid. Med. Cell Longev. – 2017. – № 2017. – P. 3187594.

58. Ban, N. Light-dark condition regulates sirtuin mRNA levels in the retina / N. Ban, Y. Ozawa, T. Inaba [et al.]. – DOI 10.1016/j.exger.2013.04.010 // Experimental Gerontology. – 2013. – № 48 (11). – P. 1212–1217.

59. Barchitta, M. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms and Age-Related Macular Degeneration: An Updated Meta-Analysis / M. Barchitta, A. Maugeri. – DOI 10.1155/2016/8486406// Dis. Markers. – 2016. – № 2016. – P. 8486406.

60. Bernadotte, A. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence / A. Bernadotte, V. M. Mikhelson, I. M Spivak. – DOI 10.18632/aging.100871 // Aging (Albany NY). – 2016. – № 8 (1). – P. 3–11.

61. Blasiak, J. Cellular senescence in age-related macular degeneration: can autophagy and DNA damage response play a role? / J. Blasiak, M. Piechota, E. Pawlowska [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – № 2017. – P. 15.

62. Blasiak, J. The Aging Stress Response and Its Implication for AMD Pathogenesis / J. Blasiak, E. Pawlowska, A. Sobczuk [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21228840 // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – № 21 (22). – P. 8840.

63. Bodnar, A. G. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells / A. G. Bodnar, M. Ouellette, M. Frolkis [et al.]. – DOI 10.1126/science.279.5349.349 // Science. – 1998. – № 279 (5349). – P. 349–352.

64. Bonilha, V. L. Geographic Atrophy: Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy, Histology, and Inflammation in the Region of Expanding Lesions / V. L. Bonilha, B. A. Bell, J. Hu [et al.]. – DOI 10.1167/iovs.61.8.15. – PMID: 32658960. – PMCID: PMC7425718 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2020 Jul 1. – № 8. – P. 15.

65. Borger, P. H. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? / P. H. Borger, R. van Leeuwen, C. A. A. Hulsman [et al.] // Ophthalmology. – 2003. – № 7. – P. 1292–1296.

66. Buch, H. Age-related maculopathy: a risk indicator for poorer survival in women: the Copenhagen City Eye Study / H. Buch, T. Vinding, M. la Cour [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – № 112 (2). – P. 305–312.

67. Cabral, T. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets / T. Cabral, L. G. M. Mello, L. H. Lima [et al.]. – DOI 10.1186/s40942-017-0084-9 // Int. J. Retina Vitreous. – 2017. – № 3. – P. 31.

68. Calvanese, V. Sirtuin 1 regulation of developmental genes during differentiation of stem cells / V. Calvanese [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1001399107 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107, № 31– P. 13736–13741.

69. Cao, L. SIRT1 negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF-κB pathway / L. Cao, C. Liu, F. Wang, H. Wang // Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. – 2013. – № 8. – P. 659–669.

70. Chakravarthy, U. ARMS2 increases the risk of early and late age-related macular degeneration in the European eye study / U. Chakravarthy, G. J. McKay, P. T. V. M. de Jong [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – № 120 (2). – P. 342–348.

71. Chen, Z. Single Nucleotide Polymorphisms of the Sirtuin 1 (SIRT1) Gene are Associated with age-Related Macular Degeneration in Chinese Han Individuals: A Case-Control Pilot Study / Z. Chen, Y., Zhai W. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – № 94 (49). – P. e2238.

72. Cheng, Y. Genetic and functional dissection of ARMS2 in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy / Y. Cheng, L. Huang, X. Li [et al.] ; H.-C. Lee, ed. – DOI 10.1371/journal.pone.0053665 // PLoS One. – 2013. – № 8 (1). – P. e53665.

73. Cheung, C. M. G. Systemic, ocular and genetic risk factors for age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Singaporeans / C. M. G. Cheung, A. Laude, I. [Yeo et al.] DOI 10.1038/srep41386 // Sci. Rep. – 2017. – № 7.

74. Chiu, C. J. Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: a prospective study from the Age-Related Eye Disease Study / C. J. Chiu, R. C. Milton, R. Klein [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – № 86. – P. 1210–1218.

75. Colijn, J. M. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: The past and the future / J. M. Colijn, G. H. S. Buitendijk, E. Prokofyeva [et al.] // Ophthalmology. – 2017. – № 124. – P. 1753–1763.

76. Connolly, E. Prevalence of age-related macular degeneration associated genetic risk factors and 4-year progression data in the Irish population / E. Connolly, M. Rhatigan, A. M. O'Halloran [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2018. – № 102. – P. 1691–1695.

77. Counter, C. M. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase / C. M. Counter, M. Meyerson, E. N. Eaton [et al.]. – DOI 10.1038/sj.onc.1201882 // Oncogene. – 1998. – № 16 (9). – P. 1217–1222.

78. Curcio, C. A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies / C. A. Curcio. – DOI 10.1167/iovs.18-24882 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2018. – № 59 (4). – P. AMD160-AMD181.

79. De Jong, P. T. V. M. Elusive drusen and changing terminology of amd / P. T. V. M. De Jong // Eye. – 2018. – № 32. – P. 904–914.

80. De Punder, K. Stress and immunosenescence: The role of telomerase / K. De Punder, C. Heim, P. D Wadhwa, S. Entringer. – DOI 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019 // Psychoneuroen-docrinology. – 2019. – № 101. – P. 87–100.

81. Deng, Y. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy / Yanhui Deng, Lifeng Qiao, Mingyan Du [et al.]. – DOI 10.1016/j.gendis.2021.02.009 // Genes & Diseases. – ISSN 2352–3042.

82. Dey, A. Current Perspectives of Telomerase Structure and Function in Eukaryotes with Emerging Views on Telomerase in Human Parasites / A. Dey, K. Chakrabarti. – DOI 10.3390/ijms19020333 // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – № 19 (2). – P. 333.

83. Díaz-Villamarín, X. Genetic Variants Affecting Anti-VEGF Drug Response in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Patients / X. Díaz-Villamarín, D. Blánquez-Martínez, A. Pozo-Agundo [et al.] – DOI 10.3390/genes11111335. – PMID: 33198211. – PMCID: PMC7697983 // A Systematic Review and Meta-Analysis. Genes (Basel). – 2020 Nov 12. – № 11. – P. 1335.

84. Domalpally, A. Peripheral Retinal Changes Associated with Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 12 by the Age-Related Eye Disease Study 2 Optos PEripheral RetinA (OPERA) Study Research Group / A. Domalpally, T. E. Clemons, R. P. Danis [et al.] – DOI 10.1016/j.ophtha.2016.12.004 // Ophthalmology. – 2017. – № 124 (4). – P. 479–487.

85. Dow, C. T. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration – a pilot study / C. T. Dow, C. B. Harley // Clin. Ophthalmol. – 2016. – № 10. – P. 243–249.

86. Dryden, S. C. Role for human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle / S. C. Dryden, F. A. Nahhas, J. E. Nowak [et al.] // Mol. Cell Biol. – 2003. – № 23. – P. 3173–3185.

87. Du, H. Novel mechanistic interplay between products of oxidative stress and components of the complement system in AMD pathogenesis / H. Du, X. Xiao, T. Stiles [et al.] // Open Journal of Ophthalmology. – 2016. – № 6 (1). – P. 43–50.

88. Edwards, A. O. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration / A. O. Edwards, R. Ritter 3rd, K. J. Abel [et al.] // Science. – 2005. – № 308. – P. 421–424.

89. Elliott, E. I. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly / E. I. Elliott, F. S. Sutterwala // Immunol. Rev. – 2015. – № 265. – P. 35–52.

90. Farinha, C. V. L. Incidence of age-related macular degeneration in the central region of Portugal: The Coimbra Eye Study – Report 5 / C. V. L. Farinha, M. L. Cachulo, D. Alves [et al.] // Ophthalmic. Res. – 2019. – № 61. – P. 226–235.

91. Ferrington, D. A. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration / D. A. Ferrington, D. Sinha, K. Kaarniranta // Progress in Retinal and Eye Research. – 2016. – № 51. – P. 69–89.

92. Fisher, S. A. Case control genetic association study of fibulin 6 (FBLN6 or HMCN1) variants in age related macular degeneration (AMD) / S. A. Fisher [et al.] // Hum. Mutat. – 2007, Apr. – 28 (4). – P. 406–413.

93. Flamendorf, J. Impairments in Dark Adaptation Are Associated with Age-Related Macular Degeneration Severity and Reticular Pseudodrusen / J. Flamendorf, E. Agron, W. T. Wong [et al.] // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122, No. 10. – P. 2053–2062.

94. Flaxman, S. R. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis / S. R. Flaxman, R. R. A. Bourne, S. Resnikoff [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2017 Dec. – № 5 (12). – P. e1221–e1234.

95. Ford, E. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription / E. Ford, R. Voit, G. Liszt [et al.] // Genes. Dev. – 2006. – № 20. – P. 1075–1080.

96. Frank, R. N. Race, iris color, and age-related macular degeneration / R. N. Frank, J. E. Puklin, C. Stock, L. A. Canter // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2000. – № 98. – P. 109–115, discussion 115–107.

97. Fritsche, L. G. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants / L. G. Fritsche // Nat. Genet. – 2016. – № 48. – P. 134–143.

98. Fritsche, L. G. A subgroup of age-related macular degeneration is associated with mono-allelic sequence variants in the ABCA4 gene / L. G. Fritsche, M. Fleckenstein, B. S. Fiebig [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – № 53. – P. 2112–2118.

99. Frye, R. A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. Biochem / R. A. Frye // Biophys. Res. Commun. – 2000. – № 273. – P. 793–798.

100. Fulco, M. Sir2 regulates skeletal muscle differentiation as a potential sensor of the redox state / M. Fulco, R. L. Schiltz, S. Iezzi [et al.] // Mol. Cell. – 2003. – № 12. – P. 51–62.

101. Ghaem Maralani, H. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration / H. Ghaem Maralani, B. C. Tai, T. Y. Wong [et al.] // Retina. – 2015 Mar. – № 35 (3). – P. 459–466.

102. Golestaneh, N. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration / N. Golestaneh, Y. Chu, Y. Y. Xiao, [et al.] // Cell Death & Disease. – 2017. – № 8 (1, article e2537).

103. Golestaneh, N. Repressed SIRT1/PGC-1α pathway and mitochondrial disintegration in iPSC-derived RPE disease model of age-related macular degeneration / N. Golestaneh, Y. Chu, S. K. Cheng [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-016-1101-8 // J. Transl. Med. – 2016. – № 1. – P. 344.

104. Gopinath, B. Physical activity and the 15-year incidence of age-related macular degeneration / B. Gopinath, G. Liew, G., Burlutsky P. Mitchell // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – № 55. – P. 7799–7803.

105. Gosu, V. Insights into the dynamic nature of the dsRNA-bound TLR3 complex / V. Gosu, S. Son, D. Shin, K. D. Song // Sci. Rep. – 2019 Mar 6. – № 9 (1). – P. 3652.

106. Gotoh, N. ARMS2 (LOC387715) variants in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy / N. Gotoh, H. Nakanishi, H. Hayashi [et al.]// Am. J. Ophthalmol. – 2009. – № 147 (6). – P. 1037–1041.

107. Grabowska, W. [et al.] Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process / W. Grabowska [et al.]. – DOI 10.1007/s10522-017-9685-9 // Biogerontology. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 447–476.

108. Grassmann, F. Recombinant Haplotypes Narrow the ARMS2/HTRA1 Association Signal for Age-Related Macular Degeneration / F. Grassmann, I. M. Heid, B. H. Weber ; International AMD Genomics Consortium (IAMDGC) // Genetics. – 2017. – № 205 (2). – P. 919–924.

109. Guymer, R. H. Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4 / R. H. Guymer, P. J. Rosenfeld, C. A. Curcio [et al.]. – DOI 10.1016/j.ophtha.2019.09.035. – PMID: 31708275. – PMCID: PMC7218279// Ophthalmology. – 2020 Mar. – № 127 (3). – P. 394–409.

110. Hadziahmetovic, M. Age-Related Macular Degeneration Revisited: From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies / M. Hadziahmetovic, G. Malek. – DOI 10.3389/fcell.2020.612812. – PMID: 33569380; – PMCID: PMC7868387 // Front Cell Dev. Biol. – 2021 Jan 25. – № 8. – P. 612812.

111. Hageman, G. S. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration / G. S. Hageman, D. H. Anderson, L. V. Johnson [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – № 102. – P. 7227–7232.

112. Haines, J. L. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration / J. L. Haines, M. A. Hauser, S. Schmidt [et al.] // Science. – 2005. – № 308 (5720). – P. 419–421.

113. Hallak, J. A. Imaging, genetic, and demographic factors associated with conversion to neovascular age-related macular degeneration: Secondary analysis of a randomized clinical trial / J. A. Hallak, L. de Sisternes, A. Osborne [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2019. – № 137. – P. 738–744.

114. Han, M. K. SIRT1 regulates apoptosis and Nanog expression in mouse embryonic stem cells by controlling p53 subcellular localization / M. K. Han, E. K. Song, Y. Guo [et al.] // Cell Stem. Cell. – 2008. – № 2. – P. 241–251.

115. Han, X. Using Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between serum C-reactive protein levels and age-related macular degeneration / X. Han, J. S. Ong, J. An [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2020 Feb. – № 35 (2). – P. 139–146.

116. Hautamäki, A. The genetic variant rs4073 A→T of the Interleukin-8 promoter region is associated with the earlier onset of exudative age-related macular degeneration / A. Hautamäki, S. Seitsonen, J. M. Holopainen [et al.] // Acta Ophthalmologica. – 2015. – № 93 (8). – P. 726–733.

117. Heesterbeek, T. J. Complement Activation Levels Are Related to Disease Stage in AMD / T. J. Heesterbeek, Y. Lechanteur, L. Lorés-Motta [et al.]. – DOI 10.1167/iovs.61.3.18. // Investigative ophthalmology & visual science. – 2020. – № 61 (3). – P. 18.

118. Holliday, E. G. Wellcome Trust Case Control C. Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration: a genome-wide association study meta-analysis / E. G. Holliday, A. V. Smith, B. K. Cornes [et al.] // PloS one. – 2013. – № 8. – P. e53830.

119. Hong, N. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / N. Hong, Y. Shen, C. Y. Yu [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2016 Jun. – № 4. – P. 334–345.

120. Houtkooper, R. H. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. Nature reviews / R. H. Houtkooper, E. Pirinen, J. Auwerx // Molecular cell biology. – 2012. – № 4. – P. 225–238.

121. Hu, B. Repression of SIRT1 promotes the differentiation of mouse induced pluripotent stem cells into neural stem cells / B. Hu, Y. Guo, C. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s10571-014-0071-8 // Cell Mol. Neurobiol. – 2014. – № 6. – P. 905–912.

122. Huang, J. Y. Mitochondrial sirtuins / J. Y. Huang, M. D. Hirschey, T. Shimazu [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2010 Aug. – № 180 4(8). – P. 1645–1651.

123. Humayun, M. S. Stem cell-derived RPE sheet transplantation offers new hope for AMD treatment / M. S. Humayun, A. H. Kashani // Retina Times. – 2018. – Vol. 74, № 2. – P. 6–7.

124. Immonen, I. Leucocyte telomere length in age-related macular degeneration / I. Immonen, S. Seitsonen, O. Saionmaa, F. Fyhrquist. – DOI 10.1111/j.1755-3768.2012.02427 // Acta Ophthalmol. – 2013. – № 91 (5). – P. 453–456.

125. Isas, J. M. Soluble and mature amyloid fibrils in drusen deposits / J. M. Isas, V. Luibl, L. V Johnson. [et al.]. – DOI 10.1167/iovs.09-4207 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010 Mar. – № 51 (3). – P. 1304–1310.

126. Jabbarpoor Bonyadi, M. H. Comparison of ARMS2/LOC387715 A69S and CFH Y402H risk effect in wet-type age-related macular degeneration: a meta-analysis / M. H. Jabbarpoor Bonyadi, M. Yaseri, H Nikkhah [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2019 Apr. – № 39 (4). – P. 949–956.

127. Jalbert, I. A qualitative exploration of Australian eyecare professional perspectives on Age-Related Macular Degeneration (AMD) care / I. Jalbert, D. Rahardjo, A. Yashadhana [et al.] // PLoS One. – 2020 Feb 11. – № 2. – P. e0228858.

128. Jang, K. H. PARP1 Impedes SIRT1-Mediated Autophagy during Degeneration of the Retinal Pigment Epithelium under Oxidative Stress / K. H. Jang, Y. Hwang, E. Kim // Mol. Cells. – 2020. – № 43. – P. 632–644.

129. Joachim, N. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort / N. Joachim, P., Mitchell E. Rochtchina [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – № 121. – P. 917–925.

130. Jonasson, F. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study / F. Jonasson, D. E. Fisher, G. Eiriksdottir [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – № 121. – P. 1766–1772.

131. Kaarniranta, K. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration / K. Kaarniranta, D. Sinha, J. Blasiak [et al.] // Autophagy. – 2013. – № 9. – P. 973–984.

132. Kaeberlein, M. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms / M. Kaeberlein, M. McVey, L. Guarente // Genes. Dev. – 1999. – № 13 (19). – P. 2570–2580.

133. Kamei, M. TIMP-3 in Bruch's membrane: changes during aging and in age-related macular degeneration / M. Kamei, J. G Hollyfield. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – № 40. – P. 2367–2375.

134. Kanfi, Y. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice / Y. Kanfi, S. Naiman, G. Amir [et al.] // Nature. – 2012 Feb 22. – № 483 (7388). – P. 218–221.

135. Kang, J. H. Protective effects of resveratrol and its analogs on age-re lated macular degeneration in vitro / J. H. Kang, S. Y. Choung // Arch. Pharm. Res. – 2016. – № 39 (12). – P. 1703–1715.

136. Kaur, I. Association of the del443ins54 at the ARMS2 locus in Indian and Australian cohorts with age-related macular degeneration / I. Kaur, S. Cantsilieris, S. Katta [et al.] // Mol. Vis. – 2013. – № 19. – P. 822–828.

137. Kaushik, S. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration / S. Kaushik, J. J. Wang, V. Flood [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – № 88. – P. 1104–1110.

138. Keenan, T. D. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration: AREDS2 Report Number 16 / T. D. Keenan, E. Agron, A. Domalpally [et al.] // Ophthalmology. – 2018. – № 125. – P. 1913–1928.

139. Kenney, M. C. Further understanding of epigenetic dysfunction of the retinal pigment epithelium in AMD / M. C. Kenney, Nashine S. – DOI 10.1080/17469899.2020.1767597. – PMID: 33732291. – PMCID: PMC7963213 // Expert Rev. Ophthalmol. – 2020. – № 4. – P. 221–231.

140. Khoo, H. E. Nutrients for Prevention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases / H. E. Khoo, H. S. Ng, W. S. Yap [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2019. – № 8 (4).pii. – P. E85.

141. Kiel, C. Pleiotropic Locus 15q24.1 Reveals a Gender-Specific Association with Neovascular but Not Atrophic Age-Related Macular Degeneration (AMD) / C. Kiel, T. Strunz, F. Grassmann, B. H. F. Weber. – DOI 10.3390/cells9102257. – PMID: 33050031. – PMCID: PMC7650707 // Cells. – 2020 Oct 8. – № 9 (10). – P. 2257.

142. Klaver, C. C. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration / C. C. Klaver, M. Kliffen, C. M. van Duijn [et al.] // American journal of human genetics. – 1998. – № 63. – P. 200–206.

143. Klein, B. E. Sunlight exposure, pigmentation, and incident age-related macular degeneration / B. E. Klein, K. P. Howard, S. K. Iyengar [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – № 55. – P. 5855–5861.

144. Klein, R. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis / R. Klein, B. E. Klein, M. D. Knudtson [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – № 113. – P. 373–380.

145. Klein, R. J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration / R. J. Klein, C. Zeiss, E. Y. Chew [et al.] // Science. – 2005. – № 308. – P. 385–389.

146. Knudtson, M. D. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study / M. D. Knudtson, R. Klein, B. E. Klein // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – № 90. – P. 1461–1463.

147. Kondo, A. Silent information regulator T1 in aqueous humor of patients with cataract / A. Kondo, M. Goto, T Mimura, M. Matsubara. – DOI 10.2147/OPTH.S100213 // Clin. Ophthalmol. – 2016. – № 10. – P. 307–312.

148. Kubota, S. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation / S. Kubota, T. Kurihara, M. Ebinuma [et al.] // The American journal of pathology. – 2010. – № 177 (4). – P. 1725–1731.

149. Kucukevcilioglu, M. Clinically detectable drusen domains in fibulin-5-associated age-related macular degeneration (AMD): Drusen subdomains in fibulin-5 AMD / M. Kucukevcilioglu, C. B. Patel, E. M. Stone, S. R. Russell // Int. Ophthalmol. – 2015.

150. Lambert, N. G. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration / N. G. Lambert, H. ElShelmani, M. K. Singh [et al.]. – DOI 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003. – PMID: 27156982. – PMCID: PMC4992630 // Prog. Retin. Eye Res. – 2016 Sep. – № 54. – P. 64–102.

151. Lançon, A. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases / A. Lançon, R. Frazzi, N. Latruffe // Molecules. – 2016. – № 21. – P. 304.

152. Lazzeri, S. The rs2071559 AA VEGFR-2 genotype frequency is significantly lower in neovascular age-related macular degeneration patients / S. Lazzeri, P. Orlandi, M. Figus [et al.] // Scientific World Journal. – 2012. – № 2012. – P. 420190.

153. Lee Michan, S. Sirtuins in mammals: insights into their biological function / S. Lee Michan, D. Sinclair. – DOI 10.1042/BJ20070140// Biochem J. – 2007. – № 404. – P. 1–13.

154. Lee, S. H. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging / S. H. Lee, J. H. Lee, H. Y. Lee, K. J. Min // BMB Rep. – 2019. – № 52 (1). – P. 24–34.

155. Lee, S. J. LOC387715/HTRA1 polymorphisms, smoking and combined effects on exudative age-related macular degeneration in a Korean population / S. J. Lee, N. R. Kim, H. S. Chin. – DOI 10.1111/j.1442-9071.2010.02316.x // Clin. Experiment. Ophthalmol. – 2010. – № 38 (7). – P. 698–704.

156. Li, F. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease / F. Li, Q. Gong, H. Dong, J. Shi // Curr. Pharm. Des. – 2012. – № 18. – P. 27–33.

157. Libertini, G. Aging of perennial cells and organ parts according to the programmed aging paradigm / G. Libertini, N. Ferrara. – DOI 10.1007/s11357-016-9895-0 // Age (Dordr). – 2016. – № 38 (2). – P. 35.

158. Libertini, G. Non-programmed versus programmed aging paradigm / G. Libertini. – DOI 10.2174/1874609808666150422111623 // Curr Aging Sci. – 2015. – № 8 (1). – P. 56–68.

159. Liu, J. Impairing autophagy in retinal pigment epithelium leads to inflammasome activation and enhanced macrophage-mediated angiogenesis / J. Liu, D. A. Copland, S. Theodoropoulou, [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – № 6 (1). – Article 20639.

160. Liu, S. Protective effects of SIRT1 in patients with proliferative diabetic retinopathy via the inhibition of IL-17 expression / S. Liu, Y. U. Lin, X. Liu // Exp. Ther. Med. – 2016. – № 11 (1). – P. 257–262.

161. Liu, Y. HTRA1 rs11200638 variant and AMD risk from a comprehensive analysis about 15,316 subjects / Y. Liu, H. Jin, D. Wei, W. Li. – DOI 10.1186/s12881-020-

01047-5. – PMID: 32414342. – PMCID: PMC7229611.// BMC Med. Genet. – 2020 May 15. – № 21 (1). – P. 107.

162. Liutkeviciene, R. SIRT1 rs12778366, FGFR2 rs2981582, STAT3 rs744166, LIPC rs10468017, rs493258 and LPL rs12678919 genotypes and haplotype evaluation in patients with age-related macular degeneration / R. Liutkeviciene, A. Vilkeviciute, L. Kriauciuniene, V. P. Deltuva // Gene. – 2019 Feb 20. – № 686. – P. 8–15.

163. López-Otín, C. The hallmarks of aging / C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2013.05.039// Cell. – 2013. – № 153 (6). – P. 1194–1217.

164. Lorés-Motta, L. Exploring the Use of Molecular Biomarkers for Precision Medicine in Age-Related Macular Degeneration / L. Lorés-Motta, E. K. de Jong, A. I. den Hollander. – DOI 10.1007/s40291-018-0332-1 // Mol. Diagn. Ther. – 2018. – № 22 (3). – P. 315–343.

165. Lu, W. Telomeres-structure, function, and regulation / W. Lu, Y. Zhang, D. Liu [et al.] – DOI 10.1016/j.yexcr.2012.09.005// Exp. Cell. Res. – 2013. – № 319 (2). – P. 133–141.

166. Ma, L. Association of toll-like receptor 3 polymorphism rs3775291 with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / L. Ma, F.. Y. Tang, W. K. Chu [et al.] // Sci. Rep. – 2016 Jan 22. – № 6. – P. 19718.

167. Mahley, R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology / R. W. Mahley // Science. – 1988. – № 240. – P. 622–630.

168. Maloney, S. C. Expression of SIRT1 in choroidal neovascular membranes / S. C. Maloney, E. Antecka, T. Granner [et al.]. – DOI 10.1097/IAE.0b013e31826af556 // Retina. – 2013. – № 33. – P. 862–866.

169. Mantel, I. Complement factor B polymorphism and the phenotype of early age-related macular degeneration / I. Mantel, A. Ambresin, L. Moetteli [et al.] // Ophthalmic genetics. – 2014. – № 35. – P. 12–17.

170. Martínez, P. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies / P. Martínez, M. A. Blasco. – DOI 10.1083/jcb.201610111 // J. Cell Biol. – 2017. – № 216 (4). – P. 875–887.

171. Martínez-Velasco, A. Assessment of CFH and HTRA1 polymorphisms in age-related macular degeneration using classic and machine-learning approaches / A. Martínez-Velasco, A. C. Perez-Ortiz, B. Antonio-Aguirre [et al.] // Ophthalmic Genet. – 2020 Dec. – № 41 (6). – P. 539–547.

172. Maugeri, A. Characterization of SIRT1/DNMTs Functions and LINE-1 Methylation in Patients with Age-Related Macular Degeneration / A. Maugeri, M. Barchitta, M. Fallico [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8020159 // J. Clin. Med. – 2019. – № 8 (2). – P. 159.

173. Maugeri, A. Curcumin modulates DNA methyltransferases functions in a cellular model of diabetic retinopathy / A. Maugeri, M. G. Mazzone, F. Giuliano [et al.]. – DOI 10.1155/2018/5407482 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2018. – № 2018. – P. 5407482.

174. Maugeri, A. Resveratrol modulates SIRT1 and DNMT functions and restores LINE-1 methylation levels in ARPE-19 cells under oxidative stress and inflammation /

A. Maugeri, M. Barchitta, M. G. Mazzone [et al.]. – DOI 10.3390/ijms19072118 // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – № 19. – P. 2118.

175. McGuinness, M. B. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study / M. B. McGuinness, A. Karahalios, J. A. Simpson [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2016. – № 100. – P. 1353–1358.

176. Merle, B. M. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study / B. M. Merle, R. E. Silver, B. Rosner, J. M. Seddon // Am. J. Clin. Nutr. – 2015. – № 102. – P. 1196–1206.

177. Merle, B. M. J. Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: The EYE-RISK Consortium / B. M. J. Merle, J. M. Colijn, A. Cougnard-Gregoire [et al.] // Ophthalmology. – 2019. – № 126. – P. 381–390.

178. Micklisch, S. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator / S. Micklisch, Y. Lin, S. Jacob [et al.] // J Neuroinflammation. – 2017. – № 14.

179. Mohamad, N. A. Association of HTRA1 and ARMS2 gene polymorphisms with response to intravitreal ranibizumab among neovascular age-related macular degenerative subjects / N. A. Mohamad, V. Ramachandran, H. Mohd Isa [et al.]. – DOI 10.1186/s40246-019-0197-3 // Hum. Genomics. – 2019. – № 13.

180. Molins, B. C-Reactive Protein as a Therapeutic Target in Age-Related Macular Degeneration / B. Molins, S. Romero-Vázquez, P. Fuentes-Prior [et al.] // Front. Immunol. – 2018 Apr 19. – № 9. – P. 808.

181. Morigi, M. Sirtuins in Renal Health and Disease / M. Morigi, L. Perico, A. Benigni. – DOI 10.1681/ASN.2017111218 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2018. – № 29 (7). – P. 1799–1809.

182. Nakai, S. Association of an age-related maculopathy susceptibility 2 gene variant with the 12-month outcomes of intravitreal aflibercept combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy / S. Nakai, W. Matsumiya, A. Miki [et al.] // Jpn. J. Ophthalmol. – 2019. – № 63. – P. 389–395.

183. Narayan, D. S. Glucose metabolism in mammalian photoreceptor inner and outer segments / D. S. Narayan, G. Chidlow, J. P. Wood, R. J. Casson. – DOI 10.1111/ceo.12952 // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – № 45. – P. 730–741.

184. Nashine, S. Role of Resveratrol in Transmitochondrial AMD RPE Cells. / S. Nashine, A. B. Nesburn, B. D., Kuppermann M. C. Kenney // Nutrients. – 2020. – № 12 (1). – P. 159.

185. Nicolas, C. M. Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration / C. M. Nicolas, L. D. Robman, G. Tikellis [et al.] // Clin. Experiment Ophthalmol. – 2003. – № 31. – P. 465–469.

186. O'Callaghan, C. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging and cancer / C. O'Callaghan, A. Vassilopoulos. – DOI 10.1111/acel.12685// Aging Cell. – 2017. – № 16 (6). – P. 1208–1218.

187. Ormsby, R. J. Functional and structural implications of the complement factor H Y402H polymorphism associated with age-related macular degeneration / R. J. Ormsby, S. Ranganathan, J. C. Tong [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – № 49. – P. 1763–1770.

188. Ozaki, E. Inflammation in age-related macular degeneration / E. Ozaki, M. Campbell, A. S. Kiang, [et al.] // Ash, J. Retinal Degenerative Diseases. Vol. 801/ J. Ash, C. Grimm, J. Hollyfield [et al.] – New York, NY, USA : Springer, 2014. – 229 p. – (Advances in Experimental Medicine Biology).

189. Parmeggiani, F. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration / F. Parmeggiani, M. R. Romano, C. Costagliola [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2012. – № 2012. – P. 16.

190. Perona, R. Molecular diagnosis and precission therapeutic approaches for telomere biology disorders / R., Perona L. Iarriccio, L. Pintado-Berninches [et al.]. – DOI 10.5772/65353 // Telomeres: INTECH, – 2016. – P. 77–117.

191. Pop-Jordanova, N. Depression in ophthalmological patients / N. Pop-Jordanova, J. Ristova, S. Loleska // Prilozi. – 2014. – № 2. – P. 53–58.

192. Prieto, L. I. Insights from In Vivo Studies of Cellular Senescence / L. I. Prieto, S. I. Graves, D. J. Baker. – DOI 10.3390/cells9040954 // Cells. – 2020. – № 9 (4). – P. 954.

193. Prozorovski, T. Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors / T. Prozorovski, U. Schulze-Topphoff, R. Glumm [et al.] // Nat. Cell Biol. – 2008 Apr. – № 10 (4). – P. 385–394.

194. Qian-Qian, Y. Nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the complement component 3 gene are associated with risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis / Y. Qian-Qian, Y. Yong, Z. Jing [et al.] // Gene. – 2015 May 1. – № 561 (2). – P. 249–255.

195. Quan, Y. L. Association between complementary factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration in Chinese: Systematic review and meta-analysis / Y. L. Quan, A. Y. Zhou, Z. H. Feng // Int. J. Ophthalmol. – 2012. – № 5. – P. 242–246.

196. Ratnayaka , J. A. Dementia of the eye: The role of amyloid beta in retinal degeneration / J. A. Ratnayaka, L. C. Serpell, A. J. Lotery // Eye. – 2015. – № 29. – P. 1013–1026.

197. Riaz, M. GWAS study using DNA pooling strategy identifies association of variant rs4910623 in OR52B4 gene with anti-VEGF treatment response in age-related macular degeneration / M. Riaz, L. Lores-Motta, A. J. Richardson [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – № 6. – P. 37924.

198. Richer, S. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on struc ture and visual function in human patients / S. Richer, S. Patel, S. Sockanathan [et al.] // Nutrients. – 2014. – № 6. – P. 4404–4420.

199. Ruamviboonsuk, P. Genome-wide association study of neovascular age-related macular degeneration in the Thai population / P. Ruamviboonsuk, M. Tadarati, P. Singhanetr [et al.]. – DOI 10.1038/jhg.2017.72 // J. Hum. Genet. – 2017. – № 62 (11). – P. 957–962.

200. Sadda, S. R. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3 / S. R. Sadda, R. Guymer, F. G. Holz [et al.]. – DOI 10.1016/j.ophtha.2017.09.028. – PMID: 29103793 // Ophthalmology. – 2018 Apr. – № 4. – P. 537–548. [Erratum in: Ophthalmology. 2019 Jan. – № 1. – P. 177].

201. Sanders, J. L. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? / J. L. Sanders, A. B. Newman. – DOI 10.1093/epirev/mxs008 // Epidemiol. Rev. – 2013. – № 35. – P. 112–131.

202. Sardell, R. J. Progression Rate From Intermediate to Advanced Age-Related Macular Degeneration Is Correlated With the Number of Risk Alleles at the CFH Locus / R. J. Sardell, P. J. Persad, S. S. Pan [et al.]. – DOI 10.1167/iovs.16-19519. – PMID: 27832277. – PMCID: PMC5104418 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016 Nov 1. – № 57 (14). – P. 6107–6115.

203. Saunier, V. Incidence of and risk factors associated with age-related macular degeneration: Four-year follow-up from the ALIENOR Study / V. Saunier, B. M. J. Merle, M. N. Delyfer [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2018. – № 136. – P. 473–481.

204. Scher, M. B. SirT3 is a nuclear NAD+-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress / M. B. Scher, A. Vaquero, D. Reinberg // Genes Dev. – 2007 Apr 15. – № 8. – P. 920–928.

205. Schneider, R. Biophysical characterisation of fibulin-5 proteins associated with disease / R. Schneider, S. A., Jensen P. Whiteman [et al.] // J. Mol. Biol. – 2010. – № 401. – P. 605–617.

206. Schultz, D. W. Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family / D. W. Schultz, M. L. Klein, A. J. Humpert [et al.] // Human molecular genetics. – 2003. – № 12. – P. 3315–3323.

207. Seddon, J. M. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio / J. M. Seddon, J. Cote, N. Davis, B. Rosner // Arch. Ophthalmol. – 2003. – № 121. – P. 785–792.

208. Shahid, H. Genetic Factors in AMDSG. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor / H. Shahid, J. C. Khan, V. Cipriani [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2012. – № 96. – P. 427–431.

209. Shay, J. W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer / J. W. Shay. – DOI 10.1158/2159-8290.CD-16-0062 // Cancer Discov. – 2016. – № 6 (6). – P. 584–593.

210. Shen, J. Association of lipids with age-related macular degeneration / J. Shen, J. He, F. Wang. – PMID : 27755968 // Discov Med. – 2016 Sep. – № 22 (120). – P. 129–145.

211. Shen, L. Differences in the Genetic Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration Clinical Subtypes / L. Shen, T. J. Hoffmann, R. B. Melles [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2015. – № 56. – P. 4290–4299.

212. Shim, S. H. Risk factors for progression of early age-related macular degeneration in Koreans / S. H. Shim, S. G. Kim, J. H Bae [et al.] // Ophthalmic. Epidemiol. – 2016. – № 23. – P. 80–87.

213. Silvestri, G. Drusen prevalence and pigmentary changes in Caucasians aged 18–54 years / G. Silvestri, M. A. Williams, C. McAuley [et al.] // Eye (Lond). – 2012 Oct. – № 10. – P. 1357–1362.

214. Spaide, R. F. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group / R. F. Spaide, G. J. Jaffe, D. Sarraf [et al.]. – DOI

10.1016/j.ophtha.2019.11.004. – PMID : 31864668 // Ophthalmology. – 2020 May. – № 127 (5). – P. 616–636. [Erratum in: Ophthalmology. 2020 Oct. – № 127(10). – P. 1434–1435].

215. Sparrow, J. R. A2E, a lipofuscin fluorophore, in human retinal pigmented epithelial cells in culture J. R. Sparrow, C. A. Parish, M. Hashimoto, K. Nakanishi / // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – № 40. – P. 2988–2995.

216. Spencer, K. L. Protective effect of complement factor B and complement component 2 variants in age-related macular degeneration / K. L. Spencer, M. A. Hauser, L. M. Olson [et al.] // Human molecular. genetics. – 2007. – № 16. – P. 1986–1992.

217. Stern, J. H. Regenerating Eye Tissues to Preserve and Restore Vision / J. H. Stern, Y. Tian, J. Funderburgh [et al.]. – DOI 10.1016/j.stem.2018.05.013 // Cell Stem. Cell. – 2018 Jun 1. – № 6. – P. 834–849 [Erratum in: Cell Stem Cell. – 2018 Sep 6. – № 3. – P. 453. – PMID: 29859174. – PMCID: PMC6492284].

218. Sun, C. CFB/C2 gene polymorphisms and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / C Sun, M Zhao, X. Li // Curr. Eye Res. – 2012. – № 37. – P. 259–271.

219. Supanji, S. Associations of ARMS2 and CFH Gene Polymorphisms with Neovascular Age-Related Macular Degeneration / S. Supanji, D. F. Romdhoniyyah, M. B. Sasongko [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2021 Mar 11. – № 15. – P. 1101–1108.

220. Tan, J. S. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study / J. S. Tan, P. Mitchell, W. Smith, J. J. Wang // Ophthalmology. – 2007 Jun. – № 114 (6). – P. 1143–1150.

221. Tchkonia, T. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities / T. Tchkonia, Y. Zhu, J. van Deursen [et al.]. – DOI 10.1172/JCI64098 // J. Clin. Invest. – 2013. – № 123 (3). – P. 966–972.

222. Thakkinstian A., McEvoy M., Chakravarthy U., [et al.] The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis / A. Thakkinstian, M. McEvoy, U. Chakravarthy [et al.] // American journal of epidemiology. – 2012. – № 176. – P. 361–372.

223. Toh, T. B. Epigenetics in cancer stem cells / T. B Toh, J. J. Lim, E. K. Chow. – DOI 10.1186/s12943-017-0596-9 // Mol. Cancer. – 2017. – № 16 (1). – P. 29.

224. Toops, K. A. Apolipoprotein E Isoforms and AMD / K. A Toops, L. X. Tan, A. Lakkaraju // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – № 854. – P. 3–9.

225. Tosi, G. M. HTRA1 and TGF-beta1 concentrations in the aqueous humor of patients with Neovascular age-related macular degeneration / G. M. Tosi, E. Caldi, G. Neri [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2017. – № 58 (1). – P. 162–167.

226. Tsilimbaris, M. K. Epidemiological and clinical baseline characteristics as predictive biomarkers of response to anti-VEGF treatment in patients with neovascular AMD / M. K. Tsilimbaris, M. I Lopez-Galvez, R. Gallego-Pinazo [et al.] // J. Ophthalmol. – 2016. – № 2016. – P. 4367631.

227. Vassilev, Z. P. Diabetes, cardiovascular morbidity, and risk of age-related macular degeneration in a primary care population / Z. P. Vassilev, A. Ruigómez, M. Soriano-Gabarró, L. A. García Rodríguez // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 1585–1592.

228. Vaziri, H. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span / H. Vaziri, S. Benchimol. – DOI 10.1016/s0960-9822(98)70109-5 // Curr. Biol. – 1998. – № 8 (5). – P. 279–282.

229. Vincenti, V. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3 / V. Vincenti, C. Cassano, M Rocchi., M. G. Persico // Circulation. – 1996. – № 93 (8). – P. 1493–1495.

230. Vingerling, J. R. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study / J. R. Vingerling, A. Hofman, D. E. Grobbee, P. T. de Jong // Arch. Ophthalmol. – 1996. – № 114. – P. 1193–1196.

231. Wang, I. K. Risk of age-related macular degeneration in end-stage renal disease patients receiving long-term dialysis / I. K. Wang, H. J. Lin, L. Wan [et al.] // Retina. – 2016. – № 36. – P. 1866–1873.

232. Wang, N. Exploration of age-related mitochondrial dysfunction and the anti-aging effects of resveratrol in zebrafish retina / N. Wang, Z. Luo, M. Jin [et al.]. – DOI 10.18632/aging.101966 // Aging. – 2019. – № 11. – P. 3117–3137.

233. Wang, S. Autophagy Dysfunction, Cellular Senescence, and Abnormal Immune-Inflammatory Responses in AMD: From Mechanisms to Therapeutic Potential / S. Wang, X. Wang, Y. Cheng [et al.]. – DOI 10.1155/2019/3632169. – PMID: 31249643. – PMCID: PMC6556250 // Oxid Med Cell Longev. – 2019 May 22. – № 2019. – P. 3632169.

234. Wang, X. Resveratrol ameliorates hyperglycemia-induced renal tubular oxidative stress damage via modulating the SIRT1/FOXO3a pathway / X. Wang, L. Meng, L. Zhao [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2017. – № 126. – P. 172–181.

235. Wang, Y. F. CETP/LPL/LIPC gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration / Y. F. Wang, Y. Han, R. Zhang [et al.] – DOI 10.1038/srep15711. – PMID: 26503844. – PMCID: PMC4621603 // Sci. Rep. – 2015 Oct 27. – № 5. – P. 15711.

236. Warwick, A. A rare penetrant TIMP3 mutation confers relatively late onset choroidal neovascularisation which can mimic age-related macular degeneration / A. Warwick, J. Gibson, R. Sood, A. Lotery // Eye. – 2016. – № 30. – P. 488–491.

237. Warwick, A. A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration / A. Warwick, A. Lotery // Eye. – 2018. – № 32. – P. 849–857.

238. Weng, X. Leukocyte telomere length is associated with advanced age-related macular degeneration in the Han Chinese population / X. Weng, H. Zhang, M. Kan [et al.] – DOI 10.1016/j.exger.2015.06.004 // Exp. Gerontol. – 2015. – № 69. – P. 36–40.

239. Wickremasinghe, S. S. Variants in the APOE gene are associated with improved outcome after anti-VEGF treatment for neovascular AMD / S. S. Wickremasinghe, J. Xie, J. Lim [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – № 52. – P. 4072–4079.

240. Winkler, T. W. International Age-related Macular Degeneration Genomics Consortium (IAMDGC). Investigating the modulation of genetic effects on late AMD by age and sex: Lessons learned and two additional loci / T. W. Winkler, C. Brandl, F. Grassmann [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0194321. – PMID: 29529059. – PMCID: PMC5846797 // PLoS One. – 2018 Mar 12. – № 13 (3). – P. e0194321.

241. Wong, W. L. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / W. L. Wong, X. Su, X. Li [et al.] // Lancet Glob, Health. – 2014. – № 2. – P. e106–e116.

242. Woo, S. J. Analysis of Genetic and Environmental Risk Factors and Their Interactions in Korean Patients with Age-Related Macular Degeneration / S. J. Woo, J. Ahn, M. A Morrison [et al.] // PloS one. – 2015. – № 10. – P. e0132771.

243. Wu, M. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis / M. Wu, H. Xiong, Y. Xu [et al.]. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2016-309418. – PMID: 28400373. – PMCID: PMC5530807 // Br. J. Ophthalmol. – 2017 Jul. – № 7. – P. 976–984.

244. Wyatt, M. K. Interaction of complement factor h and fibulin3 in age-related macular degeneration / M. K. Wyatt, J. Y. Tsai, S, Mishra [et al.] // PloS one. – 2013. – № 8. – P. e68088.

245. Xin, X. Effects of Hypobaric Hypoxia on Rat Retina and Protective Response of Resveratrol to the Stress / X. Xin, H. Dang, X. Zhao, H. Wang. – DOI 10.7150/ijms.19391 // Int. J. Med. Sci. – 2017. – № 14. – P. 943–950.

246. Xu, H. Para-inflammation in the aging retina / H. Xu, M. Chen, J. V. Forrester // Prog. Retin. Eye Res. – 2009. – № 28 (5). – P. 348–368.

247. Xu, Y. Association of CFH, LOC387715, and HTRA1 polymorphisms with exudative age-related macular degeneration in a northern Chinese population / Y. Xu, N. Guan, J. Xu [et al.] // Mol. Vis. – 2008. – № 14. – P. 1373.

248. Xu, Z. The miR-29b-Sirt1 axis regulates self-renewal of mouse embryonic stem cells in response to reactive oxygen species / Z. Xu, L. Zhang, X. Fei [et al.]. – DOI 10.1016/j.cellsig. 2014.03.010 // Cell Signal. – 2014. – № 26. – P. 1500–1505.

249. Yan, Q. Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration / Q. Yan, Y. Ding, Y., Liu [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2018. – № 27. – P. 929–940.

250. Yanagisawa, S. Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2) / S. Yanagisawa, N. Kondo, A. Miki, [et al.] // Mol. Vis. – 2011. – № 17. – P. 3574–3582.

251. Yang, J. Validation of genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles with patient-specific stem cell lines / J. Yang, Y. Li, L. Chan [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2014. – № 23 (13). – P. 3445–3455.

252. Yang, X. Autophagy and Age-Related Eye Diseases / X. Yang, X. Pan, X. Zhao [et al.] – DOI 10.1155/2019/5763658. – PMID: 31950044. – PMCID: PMC6948295 // Biomed. Res. Int. – 2019 Dec 14. – № 2019. – P. 5763658.

253. Yang, Y. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression / Y. Yang, Z. Z. Wu, Y. L. Cheng [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2019. – № 23 (1). – P. 378-388.

254. Yang, Z. Toll-like receptor 3 and geographic atrophy in age-related macular degeneration / Z. Yang, C. Stratton, P. J. Francis [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 359 (14). – P. 1456–1463.

255. Yao, J. Deletion of autophagy inducer RB1CC1 results in degeneration of the retinal pigment epithelium. / J. Yao, L. Jia, N. Khan [et al.] // Autophagy. – 2015. – № 11. – P. 939–953.

256. Zeng, Y. Sirtuin 1 participates in the process of age-related retinal degeneration / Y. Zeng, K. Yang. – DOI 10.1016/j.bbrc.2015.10.139 // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – № 468 (1-2). – P. 167–172.

257. Zhang, H. SIRT1 mediated inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling by Resveratrol and its relevance to choroidal neovascularization / H. Zhang, S. He, C. Spee [et al.] // Cytokine. – 2015. – № 76 (2). – P. 549–552.

258. Zhang, J. Association between genetic variation of complement C3 and the susceptibility to advanced age-related macular degeneration: a meta-analysis / J. Zhang, S. Li, S. Hu [et al.] // BMC Ophthalmol. – 2018 Oct 23. – № 18 (1). – P. 274.

259. Zhang, J. Meta-Analysis of the Pharmacogenetics of ARMS2 A69S Polymorphism and the Response to Advanced Age-Related Macular Degeneration / J. Zhang, Z. Liu, S. Hu, J. Qi // Ophthalmic. Res. – 2021. – № 2. – P. 192–204.

260. Zhang, W. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications / W. Zhang, H. Liu, M. Al-Shabrawey [et al.] // J. Cardiovasc. Dis. Res. – 2011. – № 2. – P. 96–103.

261. Zhang, X. Different impact of high-density lipoprotein-related genetic variants on polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population / X. Zhang, M. Li, F. Wen [et al.] // Experimental eye research. – 2013. – № 108. – P. 16–22.

262. Zhang, X. Drusen and pachydrusen: the definition, pathogenesis, and clinical significance / X. Zhang, S. Sivaprasad. – DOI 10.1038/s41433-020-01265-4 // Eye (Lond). – 2021 Jan. – № 1. – P. 121–133.

263. Zhang, Y. Methylomic survival predictors, frailty, and mortality / Y. Zhang, K. U. Saum, B. Schöttker // Aging (Albany NY). – 2018. – № 10. – P. 339–357.

264. Zhang, Y. Sirtuin 1 regulates lipid metabolism associated with optic nerve regeneration / Y. Zhang, H. Li, Y. Cao [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2015.4286 // Mol. Med. Rep. – 2015. – № 12 (5). – P. 6962–6968.

265. Zhdanova, N. S. Telomere Recombination in Normal Mammalian Cells / N. S. Zhdanova, N. B. Rubtsov. – DOI 10.7868/S0016675816010148 // Genetika. – 2016. – № 52 (1). – P. 14–23.

266. Zhou, H. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis / H. Zhou, H. Zhang, A. Yu, J. Xie. – DOI 10.1186/s12886-018-1004-y // BMC Ophthalmol. – 2018. – № 18(1). – P. 331.

267. Zhou, M. Role of Sirtuin 1 in the pathogenesis of ocular disease (Review) / M Zhou., J. Luo, H. Zhang. – DOI 10.3892/ijmm.2018.3623 // Int. J. Mol. Med. – 2018. – № 42 (1). – P. 13–20.

268. Zhou, Y. L. Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis / Y. L. Zhou, C. L. Chen, Y. X. Wang, [et al.]. – DOI 10.1186/s12886-017-0487-2. – PMID: 28637435. – PMCID: PMC5480205 // BMC Ophthalmol. – 2017 Jun 21. – № 17 (1). – P. 97.