



¹ Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова

Фармакогенетические особенности эффективности применения антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

Б.А. Касыгулова¹, Н.А. Гаврилова^{1,2}, В.В. Кадышев³, О.Ю. Комова², П.В. Якушев¹

Адрес для переписки: Бегимай Азимбаевна Касыгулова, kasygulovab@gmail.com

Для цитирования: Касыгулова Б.А., Гаврилова Н.А., Кадышев В.В. и др. Фармакогенетические особенности эффективности применения антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-28-36

В статье представлен анализ данных литературы о связи генетических полиморфизмов с эффективностью применения антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, неоваскуляризация, анти-VEGF-терапия, однонуклеотидный полиморфизм*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением макулярной зоны (центральной зоны сетчатки в заднем полюсе глаза) вследствие развивающихся патологических процессов в ретинальном пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярах.

Согласно результатам метаанализа популяционных исследований (129 664 пациента), в настоящее время в мире насчитывается около 64 млн пациентов с ВМД, являющейся причиной слепоты у 2,1 млн человек из 32,4 млн слепых в мире. По прогнозам, число пациентов с ВМД к 2040 г. возрастет до 288 млн. Заболеваемость ВМД в России превышает 150 случаев на 10 000 населения [1].

В настоящее время терапией первой линии при неоваскулярной ВМД (нВМД) является антиангиогенная (ААГ) терапия. Однако, несмотря на ее эффективность, в ряде случаев у пациентов с нВМД наблюдается несоответствие ожидаемых (клинические морфофункциональные данные) и полученных результатов, терапевтический ответ может быть снижен или отсутствовать. Вариабельность терапевтического ответа обусловлена наследственными факторами, генетическими полиморфизмами.

Ген фактора комплемента H (Complement Factor H, CFH) и ген фактора комплемента I (Complement Factor I, CFI) – ингибиторы системы комплемента. Ген CFH кодирует фактор комплемента H, известный как бета-1H-белок – сывороточный глико-

протеин из суперсемейства регуляторных белков системы комплемента, главный регулятор альтернативного пути. CFH напрямую блокирует образование и ускоряет распад C3-конвертазы и является кофактором протеолитической инактивации C3b-компонента (C3 расщепляется C3-конвертазой на фрагменты C3a и C3b), фактором комплемента I (Complement Factor I, CFI); образующийся в результате iC3b не способен связываться с фактором комплемента B (Complement Factor B, CFB) для образования C3-конвертазы.

Взаимодействие CFH и CFI приводит к преобразованию C3b в неактивную молекулу iC3b с блокадой ключевого механизма активации комплемента – образования больших количеств C3-конвертазы с последующей продукцией мембраноатакующего комплекса (МАК).

При однонуклеотидном полиморфизме (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) гена CFH (rs1061170 – международный код полиморфизма, или Y402H, или T1227C) в позиции 1q32 ДНК происходит замена тиамина (Т) на цитозин (С). В 402-й позиции аминокислотной последовательности белка CFH аминокислота тирозина заменяется гистидином (Tyr402His). Существующие генотипы – YY (ТТ), YH (ТС), HH (СС).

В 2016 г. N. Hong и соавт. выполнили метаанализ 14 исследований (2963 пациента), в которых оценивали наличие взаимосвязи между полиморфизмом Y402H гена CFH у пациентов с нВМД и ответом на ААГ-терапию [2].

В ретроспективном исследовании M.A.Jr. Brantley и соавт. (2007) был проведен анализ результатов лечения 86 пациентов с нВМД препаратом бевацизумаб с шестинедельным интервалом между интравитреальными инъекциями. Терапия проводилась до прекращения активности макулярной неоваскуляризации (МНВ). У пациентов с генотипами YY (ТТ) и YH (ТС) при полиморфизме Y402H гена CFH повышение остроты зрения отмечалось в 53,7% случаев, с генотипом HH (CC) – в 10,5% ($p = 0,004$) [3].

Аналогичные результаты получены в австрийском проспективном исследовании (197 пациентов с нВМД, используемый препарат – бевацизумаб, интервал между инъекциями – шесть недель, проведение терапии до прекращения активности МНВ). Снижение остроты зрения у пациентов с генотипом HH (CC) CFH зафиксировано в 41% случаев, у пациентов с генотипами YY (ТТ) и YH (ТС) CFH – в 28 и 26% случаев соответственно [4].

В исследовании M. McKibbin и соавт. (2012) 104 пациента с нВМД получали ААГ-терапию ранибизумабом. На фоне лечения у пациентов с генотипом YH (ТС) Y402H CFH повышение остроты зрения на 5 букв отмечалось чаще, чем у пациентов с генотипом YY (ТТ) CFH ($p = 0,04$). Различий между генотипами YY и HH (CC) не установлено [5].

В ретроспективном исследовании M. Menghini и соавт. (2012) у пациентов с генотипом HH (CC) Y402H CFH чаще наблюдали плохой ответ (снижение остроты зрения на 5 букв и более) ($p = 0,0082$ и $p = 0,0167$ через 12 и 24 месяца соответственно) на ААГ-терапию ранибизумабом [6].

Результаты исследования O. Dikmetas и соавт. (2013) с участием пациентов с нВМД из Турции ($n = 193$) с генотипами CC и TT Y402H CFH продемонстрировали соответственно плохой и хороший ответ на терапию ранибизумабом [7].

Исследования E. van Asten и соавт. (2014) и W. Matsumiya и соавт. (2014) также свидетельствуют о наличии у пациентов с нВМД зависимости характера ответа на ААГ-терапию (ранибизумаб) от генотипа Y402H CFH [8, 9].

Между тем в ретроспективных исследованиях A. Orliin и соавт. (2012) (150 пациентов, ААГ-терапия – ранибизумаб и/или бевацизумаб) и K. Yamashiro (2012) (105 пациентов, ААГ-терапия – ранибизумаб) фармакогенетическая связь между полиморфизмом Y402H гена CFH и ответом на терапию не прослеживалась [10, 11]. A.J. Lotery и соавт. (2013) на основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) в отношении центральной толщины сетчатки (проспективное исследование) также не обнаружили фармакогенетической ассоциации между полиморфизмом Y402H гена CFH и ответом на ААГ-терапию [12].

В ретроспективном исследовании I. Nabibi и соавт. (2013) не зафиксировано значительной разницы в ответе на терапию с использованием бевацизумаба с шестинедельными интервалами у пациентов с нВМД из Туниса с различными генотипами Y402H CFH ($p = 0,59$) [13].

В исследовании S.A. Hagstrom и соавт. (2013) не установлено статистически значимых различий в результатах проведения ААГ-терапии (острота зрения, центральная толщина сетчатки, количество инъекций) с применением ранибизумаба и бевацизумаба ежемесячно и в режиме «по необходимости» (Pro re nata, PRN) у пациентов с нВМД с различными генотипами Y402H CFH [14].

Аналогичные результаты получены U.C. Park и соавт. (2014) у 273 пациентов из Кореи с нВМД на фоне терапии ранибизумабом. Спустя пять месяцев от начала лечения (повышение остроты зрения) статистически значимых различий в группах пациентов с разными генотипами Y402H CFH не отмечалось [15].

Полученные противоречивые результаты исследований, включенных в метаанализ N. Hong и соавт. (2016), по мнению авторов, могут быть обусловлены различным дизайном, а также тем, что большинство из них проводились ретроспективно. По результатам метаанализа N. Hong и соавт. (2016) пришли к выводу, что наличие полиморфизма rs1061170/Y402H гена CFH может служить генетическим предиктором ответа на ААГ-терапию у пациентов с нВМД: при наличии генотипа TT rs1061170/Y402H вероятность хорошего результата выше, чем при наличии генотипа CC ($p = 0,017$) [2]. Сказанное подтверждают и результаты ряда других исследований. Так, в ретроспективном исследовании A.Y. Lee и соавт. (2009) на фоне ААГ-терапии у 156 пациентов с нВМД с использованием препарата ранибизумаб в режиме PRN установлена корреляционная зависимость между полиморфизмом Y402H гена CFH и количеством потребованных инъекций. В течение девяти месяцев пациентам с генотипом TT (YY) выполнили 3,3 инъекции, ТС (YH) и CC (HH) – 3,8 и 3,9 инъекции соответственно. Кроме того, у пациентов с генотипом CC (HH) необходимость в дополнительной инъекционной терапии была выше, чем у пациентов с генотипом TT (YY) ($p = 0,04$) [16].

При обследовании 90 пациентов из Польши, получавших ААГ-терапию ранибизумабом, установлено, что максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) при генотипе HH (CC) увеличивается меньше, чем при других генотипах ($p = 0,04$) [17].

В исследовании V. Kloeckener-Gruissem и соавт. (2011) у пациентов с генотипом HH (CC) CFH плохой ответ на терапию ранибизумабом наблюдался в 38% случаев, хороший – в 15% (всего 243 глаза) [18].

Показано, что у пациентов с генотипом HH результат при проведении ААГ-терапии хуже (незначительная резорбция отека), чем у пациентов с генотипами YH и YY ($p < 0,015$) [19].

A. Kubicka-Trzaska и соавт. (2022) также установили, что у пациентов с генотипом CC (HH) CFH при использовании бевацизумаба или ранибизумаба (три ежемесячные инъекции, далее в режиме PRN) независимо от используемого ингибитора более высокая вероятность отрицательного ответа на ААГ-терапию ($p = 0,0024$), у пациентов с генотипом YY (ТТ) CFH – положительного ответа ($p = 0,0256$). Подобная закономерность сохраняется при переходе от одного используемого препарата к другому [20].

В исследовании Z. Wang и соавт. (2022) продемонстрировано, что при однонуклеотидном полиморфизме rs1061170 CFH наблюдается положительный ответ на ААГ-терапию, при полиморфизмах rs800292, rs1410996 и rs1329428 CFH – отрицательный [21].

Согласно данным N.A. Mohamad и соавт. (2018), МКОЗ у пациентов с нВМД из Малайзии с генотипом CC CFH через шесть месяцев терапии ранибизумабом в режиме «лечить и продлевать» (Treat and Extend) выше, чем у пациентов с генотипами TT + CT ($p = 0,018$) [22].

Е.М.С. Medina и соавт. (2019) обнаружили, что при наличии аллеля С при полиморфизме Y402H в гене CFH ответ на проведение терапии ранибизумабом и бевацизумабом в режиме PRN у пациентов с нВМД из Бразилии менее благоприятный (МКОЗ, толщина центральной зоны сетчатки), чем при его отсутствии ($p < 0,001$) [23].

Наличие взаимосвязи между лечебным эффектом ААГ-терапии и полиморфизмом Y402H гена CFH у пациентов с нВМД также выявили K. Gourgouli и соавт. (2020) [24], с полиморфизмом Y402H и I62V CFH при полипозной хориоидальной васкулопатии – X. Diaz-Villamarín и соавт. (2020) [25].

Взаимосвязи между полиморфизмом Y402H гена CFH у пациентов с нВМД и лечебным эффектом ААГ-терапии не наблюдали Y.B. Kerez и соавт. (2016) [26].

При полиморфизме гена CFI развивается дефицит фактора комплемента I.

В проспективном исследовании V.M. Wang и соавт. (2012) на фоне ААГ-терапии (ранибизумаб и бевацизумаб) у пациентов с нВМД ($n = 106$) наличие Т-аллеля в генотипе при CFI rs2285714 чаще встречалось при плохом ответе (51,7% случаев) на терапию, чем при хорошем (40,1% случаев) ($p = 0,13$). Плохой ответ наблюдался в 2,79 раза чаще у пациентов хотя бы с одним Т-аллелем rs2285714 ($p < 0,05$). Однако после применения исследователями поправки на множественную проверку гипотез достоверность отличий между группами пациентов отсутствовала [27].

В проспективном исследовании О.С. Кожевниковой и соавт. (2022) был проведен анализ результатов лечения 110 пациентов (115 глаз) с нВМД препаратом афлиберцепт. Установлено, что исходно высота отслойки ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ) и толщина центральной зоны сетчатки зависят от генотипа CFI rs2285714 ($p = 0,018$ и $p = 0,015$ соответственно). У пациентов с генотипами TC + TT высота ОРПЭ и толщина центральной зоны сетчатки были больше, чем у пациентов с генотипом CC ($p = 0,005$ и $p = 0,004$ соответственно). После трех загрузочных инъекций высота ОРПЭ и толщина центральной зоны сетчатки были больше у пациентов с генотипами TC + TT, чем с CC ($p = 0,031$ и $p = 0,022$ соответственно). Через год в большинстве случаев активность МНВ сохранялась у пациентов с генотипом TT CFI rs2285714 ($p = 0,033$), у них чаще формировались коллатерали и шунты ($p = 0,041$) и наблюдались рецидивы [28].

Таким образом, ряд исследований свидетельствует о том, что у пациентов с нВМД с генотипом CC полиморфизма rs1061170/Y402H гена CFH и генотипами TT и TC полиморфизма rs2285714 CFI вероятность хорошего ответа на ААГ-терапию меньше, чем у пациентов с другими генотипами. При генотипе TT в полиморфизме rs2285714 CFI существует вероятность рецидивов МНВ. Однако в силу разнообразия дизайна проведенных исследований полученные результаты носят противоречивый характер, и роль полиморфизма генов факторов-ингибиторов комплемента CFH и CFI в формировании ответа на ААГ-терапию у пациентов с нВМД необходимо уточнить с применением четких критериев оценки.

Ген фактора комплемента В (Complement Factor B, CFB), гены компонента комплемента 2 и 3 (Complement components 2 and 3, C2 и C3) – активаторы комплемента. Ген CFB кодирует фактор комплемента В (Complement Factor B, CFB), который является активатором альтернативного пути комплемента, при мутациях в гене нарушается его способность активировать комплемент и риск формирования ВМД снижается.

Компонент комплемента 2 (Complement components 2, C2) – активатор классического пути комплемента, при полиморфизме C/G rs9332739 C2 риск формирования ВМД снижается, при T/A rs547154 C2 – увеличивается [29].

Установлено, что гены CFB и C2 экспрессируются в нейросенсорной сетчатке, ретинальном пигментном эпителии и сосудистой оболочке глаза. Факторы комплемента В и C2 обнаруживаются в друзах, мембране Бруха и строме хориоидеи [30].

Компонент комплемента 3 (Complement components 3, C3) – центральный компонент системы комплемента, белок острой фазы воспаления, участвует как в классическом, так и в альтернативном пути активации системы комплемента. Продукты расщепления C3 обнаруживаются в друзах.

В проспективном исследовании P.J. Francis и соавт. (2011) у пациентов с АА-генотипом rs2230205 C3 на фоне ААГ-терапии ранибизумабом через шесть и 12 месяцев наблюдались более значительное уменьшение толщины центральной зоны сетчатки и улучшение архитектуры сетчатки, чем у пациентов с генотипами AG и GG [31].

В исследовании S. Yoneyama и соавт. (2020) у пациентов с генотипами AA и AG C2/CFB/SKIV2L (rs429608) с нВМД через год в результате проведения ААГ-терапии (афлиберцепт, режим PRN после трех загрузочных инъекций) повышение МКОЗ было более значительным, чем у пациентов с генотипом GG [32].

В проспективном исследовании О.С. Кожевниковой и соавт. (2022) на основании анализа результатов лечения 110 пациентов (115 глаз) с нВМД афлиберцептом установлено, что у пациентов с генотипами CC + CG исходная толщина центральной зоны сетчатки больше, чем у пациентов с генотипом GG ($p = 0,007$). У пациентов с генотипом GG чаще наблюдаются интратретинальные кистозные изменения ($p = 0,002$), указанная закономерность сохраняется при проведении ААГ-терапии ($p = 0,014$) [28].

А. Mouallem-Beziere и соавт. (2020) определили, что резистентность при проведении ААГ-терапии (ранибизумаб) при наличии ОРПЭ при нВМД чаще встречается у пациентов с генотипом GG rs2230199 C3 [33]. В ряде исследований взаимосвязь между полиморфизмом CFB, C2 и C3 и эффективностью ААГ-терапии при нВМД не установлена.

Е. Sobos и соавт. (2017) у пациентов с нВМД с генотипом CT rs12614 CFB после трех загрузочных инъекций ранибизумаба наблюдали хороший функциональный результат (повышение остроты зрения ≥ 5 букв по шкале ETDRS) чаще, чем у пациентов с генотипами CC и TT ($p = 0,03$). Однако после применения поправки Бонферрони достоверность отличий между группами пациентов отсутствовала [34]. В исследовании А. Kubicka-Trzaska и соавт. (2022) наличие связи между результатами (МКОЗ и толщина центральной зоны сетчатки в течение 12 месяцев) проведения ААГ-терапии (бевацизумаб или ранибизумаб) у пациентов с нВМД и SNP rs9332739 в гене C2 и SNP rs2230199 в гене C3 не установлено [20].

И. Habibi и соавт. (2011), S.A. Hagstrom и соавт. (2012) и F. Abedi и соавт. (2013) в своих исследованиях тоже не обнаружили статистически значимых различий по результатам проведения ААГ-терапии у пациентов с полиморфизмом генов C3 и C2 [13, 14, 35].

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о роли полиморфизма генов факторов активации системы комплемента CFB, C2, C3 в формировании ответа на ААГ-терапию у пациентов с нВМД остается открытым.

Ген предрасположенности к возрастной макулопатии 2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2, ARMS2) (LOC387715 A69S) расположен в локусе 10q26 между генами PLEKHA1 и HTRA1, кодирует протейн ARMS2, который состоит из 107 аминокислотных остатков, имеет массу 12 кДа, является компонентом внеклеточного матрикса хориоидеи и синтезируется в сетчатке.

При однонуклеотидном полиморфизме (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) гена ARMS2 (rs10490924 – международный код полиморфизма) происходит замена азотистого основания гуанин (G) на тимин (T) в участке ДНК в кодирующей области гена. Существующие генотипы – GG, GT, TT. Наличие одной копии измененного гена (генотип G/T) несет умеренный риск развития/прогрессирования ВМД, наличие двух копий (генотип T/T) обуславливает высокий риск.

В нескольких исследованиях между полиморфизмом гена ARMS2 у пациентов с нВМД и ответом на ААГ-терапию фармакогенетическая связь не отмечалась или имела место слабая корреляционная зависимость.

А. Orlin и соавт. (2012) ($n = 150$; ААГ-терапия – ранибизумаб и/или бевацизумаб) и U.C. Park и соавт. (2014) не выявили статистически значимой связи между результатом проведения ААГ-терапии и SNP rs10490924 ARMS2 [10, 15]. А.А. Lotery и соавт. (2013) после применения поправки Бонферрони отмеча-

ли наличие слабой корреляционной зависимости между результатом проведения ААГ-терапии и SNP rs10490924 ARMS2 ($p = 0,055$) [12].

В большинстве исследований фармакогенетическая связь имела место. Кроме того, установлены генотипы, определяющие эффективность и необходимость дополнительной ААГ-терапии у пациентов с нВМД. J. Tian и соавт. (2012) у пациентов с нВМД ($n = 144$; 13 центров) с генотипами TT, TG и GG при SNP rs10490924 ARMS2 в проспективном исследовании на фоне ААГ-терапии наблюдали повышение остроты зрения на 3,6, 12,1 и 9,6 буквы соответственно ($p = 0,001$) [36].

J.W. Kitchens и соавт. (2013) констатировали, что пациенты с нВМД с генотипом TT LOC387715 A69S, по данным ОКТ, не отвечают (наличие жидкости через месяц после третьей инъекции бевацизумаба или ранибизумаба) на ААГ-терапию чаще, чем пациенты с генотипами GG и GT ($p = 0,00071$) [37].

Согласно данным F.M.C. Medina и соавт. (2015), положительный ответ на ААГ-терапию (бевацизумаб) чаще наблюдается у пациентов с генотипами GG и GT ARMS2 rs10490924.

N.A. Mohamad и соавт. (2019) обнаружили, что большинство пациентов с нВМД из Малайзии, которые на ААГ-терапию не ответили по данным ОКТ, имели генотипы GT и TT rs10490924 ARMS2 [38].

В исследовании K. Gourgouli и соавт. (2020) в 87,5% случаев пациенты с нВМД, которые на основании сравнительного анализа данных остроты зрения и ОКТ хорошо ответили на ААГ-терапию (ранибизумаб), не были носителями T-аллеля rs10490924/A69S ARMS2. В группах пациентов с генотипами GT и TT вероятность положительного ответа была ниже по сравнению с пациентами с генотипом GG ($p = 0,002$) [24].

В 2021 г. J. Zhang и соавт. провели метаанализ 21 исследования по оценке наличия взаимосвязи между полиморфизмом ARMS2 A69S у пациентов с нВМД и ответом на ААГ-терапию. Результаты продемонстрировали хороший ответ на ААГ-терапию у пациентов – носителей G-аллеля ARMS2 A69S, особенно среди населения Восточной Азии ($p = 0,002$) [39].

Метаанализ 33 исследований Z. Wang и соавт. (2022) показал, что на фоне ААГ-терапии у пациентов с нВМД более значительное повышение остроты зрения наблюдается у пациентов с генотипами GG + GT rs10490924 ARMS2, чем у пациентов с генотипом TT ($p = 0,19$), а более выраженная положительная динамика по данным ОКТ – у пациентов с генотипом GG, чем у пациентов с генотипом GT + TT ($p < 0,001$) [21].

К. Yamashiro и соавт. (2017) провели генетическое ассоциативное исследование результатов ААГ-терапии (три инъекции ранибизумаба + PRN) у 461 пациента с нВМД в 13 клинических центрах и установили, что у пациентов с SNP rs10490924 в ARMS2 часто возникает необходимость в дополнительной терапии ($p = 0,0023$) [40].

В исследовании S. Yoneyama и соавт. (2020) необходимость в дополнительных инъекциях афлиберцепта

после трех загрузочных инъекций чаще возникала у пациентов с нВМД с генотипами ТТ и ТГ ARMS2 A69S (rs10490924) (носители Т-аллеля), чем у пациентов с генотипом GG [32].

У пациентов с полипоидной хориоидальной васкулопатией (ПХВ) М. Hata и соавт. (2015) выявили наличие взаимосвязи между SNP ARMS2 и острой зрения исходной и через год после проведения ААГ-терапии ранибизумабом ($p = 0,017$ и $p = 0,025$ соответственно) [41].

U.C. Park и соавт. (2017) в проспективном когортном исследовании проанализировали результаты ААГ-терапии (три загрузочные инъекции афлиберцепта, режим PRN) у 95 пациентов с ПХВ в зависимости от генотипа ARMS2 rs10490924. Через 12 месяцев регресс ОРПЭ наблюдался у пациентов с генотипами ТТ в 26,4% случаев, ТГ – в 45% случаев и GG – в 63,6% случаев, то есть при наличии аллеля G вероятность регресса ОРПЭ выше ($p = 0,043$) [42].

W. Kikushima и соавт. (2017) в проспективном исследовании оценивали результаты проведения комбинированной ААГ-терапии (три инъекции ранибизумаба или афлиберцепта) и фотодинамического лечения (через неделю после ААГ-терапии) у пациентов с ПХВ ($n = 140$). Показано, что при полиморфизме ARMS2 A69S (rs10490924) часто (в 67,2% случаев), преимущественно при генотипах ТТ и ТГ, требуется дополнительная терапия по поводу остаточной или рецидивирующей экссудации [43].

Таким образом, в большинстве исследований установлено, что у пациентов с G-аллелем, особенно генотипом GG, при нВМД, в том числе при ПХВ, ААГ-терапия наиболее эффективна при меньшем количестве инъекций. Однако в нескольких исследованиях получен противоположный результат: наиболее эффективна ААГ-терапия у пациентов с Т-аллелем, особенно генотипом ТТ, при нВМД.

Н.К. Kang и соавт. (2012) ретроспективно проанализировали результаты ААГ-терапии (бевацизумаб) у пациентов с нВМД ($n = 75$) и выявили, что в подгруппах пациентов с аллелем Т, особенно генотипом ТТ LOC3887715, через шесть месяцев наблюдается более значительное повышение остроты зрения (logMAR; ТТ, 0,346; GT, 0,264; GG, 0,188; $p = 0,037$) и требуется незначительно меньше дополнительных инъекций (GG 2,143; GT 2,000; ТТ 1,575; $p = 0,064$). Авторы предположили, что достоверные изменения повышения остроты зрения именно через шесть месяцев (повышение остроты зрения в ранние сроки во всех подгруппах связано с уменьшением ретинального отека) обусловлено особенностями течения воспалительного процесса у пациентов с различными генотипами LOC3887715 [44].

В многоцентровом исследовании К. Fang и соавт. (2013) 144 пациента с нВМД получали ААГ-терапию бевацизумабом. Установлено, что пациенты с генотипом ТТ rs10490924 через шесть месяцев имеют более высокую вероятность повышения остроты зрения ≥ 15 букв ($p = 0,021$) [45].

В Австралии F. Abedi и соавт. (2013) был проведен анализ результатов лечения 224 пациентов с нВМД препаратом ранибизумаб или бевацизумаб (три загрузочные инъекции + PRN). У пациентов с генотипом GG при SNP rs10490924 (A69S) в LOC387715/ARMS2 острота зрения через год была ниже, чем при других генотипах ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) [35].

В проспективном исследовании Н. Bardak и соавт. (2016) у пациентов с генотипом ТТ ARMS2 rs10490924 с нВМД на фоне ААГ-терапии (через месяц после трех инъекций ранибизумаба) хороший ответ (сокращение объема интра- и субретинальной жидкости по данным ОКТ) наблюдался чаще, чем у пациентов с генотипами GG и ТГ ($p = 0,025$) [46].

Таким образом, результаты исследований носят противоречивый характер, хотя в большинстве исследований установлено, что ААГ-терапия при нВМД, в том числе при ПХВ, наиболее эффективна при меньшем количестве инъекций у пациентов с G-аллелем (особенно генотипом GG).

Ген сериновой пептидазы (High Temperature Requirement Serine Peptidase A1, HTRA1) кодирует сериновую протеазу, относящуюся к семейству белков теплового шока, которая, взаимодействуя с факторами роста системы трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF- β), определяет степень васкуляризации тканей. Сериновая пептидаза HTRA1 имеет активный центр, расщепляющий белки, в том числе белки МКМ (в частности, фибронектин), на более мелкие сегменты. Полиморфизм 625A гена HTRA1 изменяет последовательность участка связывания с транскрипционными факторами AP2a и SRF. Значение полиморфизма rs11200638 HTRA1 в эффективности ААГ-терапии у пациентов с нВМД противоречиво.

Y.L. Zhou и соавт. (2017) на основании метаанализа пяти исследований [5, 10, 14, 15, 35] сделали вывод об отсутствии связи между полиморфизмом rs11200638 гена HTRA1 и ответом на ААГ-терапию при нВМД.

По данным N.A. Mohamad и соавт. (2019), большинство пациентов из Малайзии с нВМД с SNP rs11200638 HTRA1 на проведение ААГ-терапии не отвечают. Наиболее низкая острота зрения через три месяца терапии зафиксирована у пациентов с генотипом AA ($p = 0,034$) [47].

Z. Wang и соавт. (2022) при проведении метаанализа 33 исследований сделали вывод, что у пациентов с генотипами GG + GA rs11200638 HTRA1 на фоне ААГ-терапии наблюдается более значительное повышение остроты зрения, чем у пациентов с генотипом AA ($p = 0,05$) [21].

Ген сосудистого эндотелиального фактора роста A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGF-A) кодирует гомодимерный гепаринсвязывающий гликопротеин с сильными ангиогенными, митогенными свойствами и способностью увеличивать проницаемость сосудов, специфичную для эндотелиальных клеток.

Ген сосудистого эндотелиального фактора роста В (Vascular Endothelial Growth Factor B, VEGF-B) также кодирует протеин, принадлежащий к семейству факторов роста эндотелия сосудов, обладающий в отличие от VEGF-A в большей степени не ангиогенными, а протективными свойствами. VEGF-A связывается с VEGFR-1 и VEGFR-2, VEGF-B – с VEGFR-1.

Данные о роли полиморфизма генов VEGF и VEGFR в формировании ответа на ААГ-терапию также противоречивы.

В ряде исследований взаимосвязь не выявлена или установлена слабая взаимосвязь. В проспективном исследовании U.C. Park и соавт. (2014) отсутствовала взаимосвязь между эффективностью ААГ-терапии (ранибизумаб в течение пяти месяцев) и полиморфизмом rs699947 VEGF у пациентов с нВМД. При неиспользовании поправки на множественные тесты было установлено, что у пациентов с генотипом АА по сравнению с пациентами с другими генотипами шанс получить хороший ответ на терапию выше ($p = 0,0071$) [15].

Как показал метаанализ M. Wu и соавт. (2017) (восемь исследований), из восьми полиморфизмов VEGF-A (rs699947, rs699946, rs833069, rs833061, rs2146323, rs1413711, rs2010963, rs1570360) только у пациентов с rs833061 VEGF-A существует слабая корреляционная зависимость с эффективностью ААГ-терапии. Эффективность у пациентов с генотипами СС и СТ выше, чем у пациентов с ТТ ($p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно), а также у пациентов с генотипом СС выше, чем у пациентов с генотипами СТ + ТТ ($p = 0,001$) [48].

Ряд исследований, наоборот, позволил выявить наличие взаимосвязи. По мнению P.J. Francis и соавт. (2011), пациентам с генотипами АА rs833068 VEGF-A и GG rs833069 VEGF-A требуется меньше инъекций ранибизумаба в течение 12 месяцев [31].

D. Smailhodzic и соавт. (2012) констатировали, что у пациентов с SNP VEGF-A реже наблюдается хороший ответ на лечение ранибизумабом.

В исследовании S. Lazzeri и соавт. (2013) через три месяца после проведения терапии ранибизумабом у пациентов с генотипом VEGF-A – 2578С отмечалось повышение остроты зрения, тогда как у пациентов с генотипом VEGF-A – 2578АА функциональный результат отсутствовал [49].

L. Zhao и соавт. (2013) при проведении ААГ-терапии (ранибизумаб или бевацизумаб, четыре загрузочные инъекции + PRN) у пациентов с нВМД ($n = 223$) выявили, что среди пациентов с плохим ответом на терапию чаще встречались пациенты с Т-аллелем rs943080 VEGF-A ($p = 0,019$) и ТТ-генотипом rs943080 VEGF-A ($p = 0,012$) [50].

В исследовании F. Abedi и соавт. (2013) повышение остроты зрения ≥ 5 букв через три, шесть и 12 месяцев на фоне ААГ-терапии (бевацизумаб или ранибизумаб) чаще наблюдалось у пациентов с генотипами ТТ или ТС SNP rs3025000 VEGF-A, чем у пациентов с генотипом СС ($p = 0,001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,006$ соответственно). При этом количество инъекций, выполненных пациентам с генотипами ТТ и ТС SNP rs3025000 ($4,1 \pm 1,1$ инъекции за шесть месяцев и $6,3 \pm 2,1$ инъек-

ции за 12 месяцев), было сопоставимо с таковым у пациентов с генотипом СС ($4,1 \pm 1,2$ инъекции за шесть месяцев и $6,2 \pm 2,5$ инъекции за 12 месяцев) [35].

По данным W. Chang и соавт. (2013), у пациентов с rs833069 VEGF-A в результате терапии ранибизумабом снижается толщина центральной зоны сетчатки через три и шесть месяцев ($p = 0,008$ и $p = 0,011$ соответственно). Через три месяца у пациентов с генотипом АА отмечается более значительное снижение толщины, чем у пациентов с генотипами GA и GG ($p = 0,012$ и $p = 0,04$ соответственно), у пациентов с генотипами АА + GA более значительное, чем у пациентов с GG ($p = 0,002$). Спустя шесть месяцев тенденция сохраняется [51].

В исследовании A. Burés Jelstrup и соавт. (2020) шансы на повышение остроты зрения ≥ 15 букв на 52-й неделе в результате проведения терапии афлиберцептом (три загрузочные инъекции + каждые восемь недель) были выше у пациентов с генотипом ТТ VEGF-B (rs12366035), чем у пациентов с СС ($p = 0,003$) [52].

I. Valikova и соавт. (2019) выявили, что толщина центральной зоны сетчатки через три месяца проведения ААГ-терапии (три загрузочные инъекции ранибизумаба + PRN) меньше у пациентов с rs3025035 VEGF-A ($p = 0,04$), через 12 месяцев – у пациентов с полиморфизмами VEGF-C rs3775194 ($p = 0,0006$), rs12054587 ($p = 0,0048$) и rs2046462 ($p = 0,045$) [53].

M.M. Hermann и соавт. (2014) констатировали наличие взаимосвязи между SNP rs4576072 и rs6828477 VEGFR2 у пациентов с нВМД с изменением остроты зрения после ААГ-терапии [54].

Как показали результаты проспективного исследования E. Sobos и соавт. (2017), пациенты с SNP rs7993418 VEGFR1 относятся к хорошим респондерам (повышение остроты зрения ≥ 5 букв по шкале ETDRS, отсутствие жидкости на ОКТ и снижение центральной толщины сетчатки). Наиболее значительное снижение толщины сетчатки наблюдается у пациентов с генотипами ТС и СС по сравнению с пациентами с ТТ rs7993418 VEGFR1 ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно) [34].

Пациенты с rs9513070 VEGFR1, по данным ОКТ (центральная толщина сетчатки), хорошо реагируют на терапию ($p = 0,02$), а пациенты с rs7691507 VEGFR2 – плохо ($p = 0,02$) [53].

Таким образом, несмотря на противоречивость результатов, в ряде исследований установлена взаимосвязь между полиморфизмом VEGF-A и эффективностью ААГ-терапии у пациентов с нВМД. У пациентов с Т-аллелем SNP rs3025000 VEGF-A и SNP rs12366035 VEGF-B наблюдается более высокий функциональный результат, у пациентов с А-аллелем SNP rs833069 VEGF-A, с SNP rs3025035 VEGF-A, rs3775194, rs12054587 и rs2046462 VEGF-C – более выраженное снижение толщины центральной зоны сетчатки. Пациентам с генотипами АА rs833068 VEGF-A и GG rs833069 VEGF-A требуется меньшее количество инъекций. У пациентов с Т-аллелем SNP rs 943080 VEGF-A, наоборот, наблюдается плохой ответ. Кроме того, у пациентов с SNP rs4576072 и rs6828477 VEGFR2 отмечается хороший функциональный результат. Хороший резуль-

тат, по данным ОКТ, имеет место у пациентов с SNP rs9513070 VEGFR1 и генотипами ТС и СС SNP rs7993418 VEGFR1, плохой – у пациентов с rs7691507 VEGFR2.

Ген АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (АТФ – Binding Cassette Subfamily A Member 1, ABCA1) кодирует протеин, являющийся АТФ-зависимым трансмембранным транспортером электронейтральных частиц, в том числе холестерина. Процесс нарушения обратного транспорта холестерина и внутриклеточного накопления липидов в РПЭ играет определенную роль в патогенезе ВМД. Как известно, активность АВС-белков изменяется в очаге воспаления. Предполагается, что они участвуют в регуляции воспаления.

Ген СУР4F2 кодирует фермент лейкотриен-В(4) омега-гидроксилазу 1, который является членом суперсемейства СУР450 и участвует в инактивации и деградации лейкотриена В4 – мощного медиатора воспаления.

В исследовании R. Mockute и соавт. (2021) пациенты с Т-аллелем rs1883025 ABCA1 встречались чаще в группе пациентов с нВМД, не ответивших на ААГ-терапию (в 41,7% случаев), чем в группе ответивших на нее (в 21,1% случаев) ($p = 0,009$), а толщина центральной зоны сетчатки в результате проведения терапии была больше у пациентов с генотипом СС СУР4F2 rs2108622 по сравнению с пациентами с генотипами СТ + ТТ ($p = 0,030$) [55].

Ген аполипопротеина Е (АпоЕ) кодирует аполипопротеин Е (АпоЕ), участвующий в метаболизме липидов. Существуют три изоформы аполипопротеина Е (АпоЕ2, -Е3 и -Е4), которые кодируются тремя разными аллелями гена. АпоЕ обычно обнаруживается в друзах.

В исследовании S.S. Wickremasinghe и соавт. (2011, 2014) наблюдалась корреляция между наличием ал-

леля $\epsilon 2$ гена АРОЕ и наличием на исходном уровне интраретинальной жидкости, между АРОЕ $\epsilon 4$ и повышением остроты зрения у пациентов (192 пациента с нВМД) на фоне терапии ранибизумабом [56, 57]. В. Vakhbak и соавт. (2016) установили, что в группе пациентов с повышением остроты зрения > 5 букв ETDRS в результате терапии ранибизумабом с полиморфизмами АРОЕ $\epsilon 2$ и АРОЕ $\epsilon 4$ насчитывалось 2,9 и 25,7% человек соответственно ($p = 0,01$). По мнению авторов, АРОЕ $\epsilon 4$ может использоваться в качестве предиктивного маркера при проведении ААГ-терапии [58].

Кроме того, получены данные об ассоциации эффективности ААГ-терапии у пациентов с нВМД с рядом малоизученных генов. Плохой ответ наблюдался у пациентов с C10orf88 и UNC93B1 (ген C10orf88 экспрессируется на низких уровнях в сетчатке, РПЭ и хориоиде, UNC93B1 участвует во врожденном и адаптивном иммунном ответе, регулируя передачу сигналов Толл-подобных рецепторов) [59], у пациентов с генотипами АА и GА VWA3A (ген кодирует белок-предшественник фактора фон Виллебранда) [60].

В силу разнообразия дизайна проведенных исследований полученные результаты носят достаточно противоречивый характер. Чтобы разработать персонализированную ААГ терапевтическую стратегию и добиться максимальной эффективности лечения пациентов с нВМД, необходимо уточнить роль полиморфизма генов в формировании ответа на терапию с использованием четко определенного дизайна исследования и четких критериев оценки полученных результатов и разработать рекомендации по применению фармакогенетического тестирования. 🌐

Литература

1. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидантной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6 (1): 118–125.
2. Hong N., Shen Y., Yu C.Y., et al. 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. Acta Ophthalmol. 2016; 94 (4): 334–345.
3. Brantley M.A.Jr., Fang A.M., King J.M., et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. Ophthalmology. 2007; 114 (12): 2168–2173.
4. Nischler C., Oberkofler H., Ortner C., et al. Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica. 2011; 89 (4): e344–e349.
5. McKibbin M., Ali M., Bansal S., et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2012; 96 (2): 208.
6. Menghini M., Klockener-Gruissem B., Fleischauer J., et al. Impact of loading phase, initial response and CFH genotype on the long-term outcome of treatment for neovascular age-related macular degeneration. PLoS One. 2012; 7 (7): e42014.
7. Dikmetas O., Kadayifcilar S., Eldem B. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab. Mol. Vis. 2013; 19: 2571–2578.
8. Van Asten F., Rovers M.M., Lechanteur Y., et al. Predicting non-response to ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Epidemiol. 2014; 21 (6): 347–355.
9. Matsumiya W., Honda S., Yanagisawa S., et al. Evaluation of clinical and genetic indicators for the early response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Pharmacogenomics. 2014; 15 (6): 833–843.
10. Orlin A., Hadley D., Chang W., et al. Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. Retina. 2012; 32 (1): 4–9.
11. Yamashiro K., Tomita K., Tsujikawa A. Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. Am. J. Ophthalmol. 2012; 154 (1): 125–136.

12. Lotery A.J., Gibson J., Cree A.J., et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in Patients with Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Study Group. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN Study. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2637–2643.
13. Habibi I., Sfar I., Kort F., et al. Y402H polymorphism in complement factor H and age-related macular degeneration in the Tunisian population. *Ophthalmic Res*. 2013; 49 (4): 177–184.
14. Hagstrom S.A., Ying G.S., Pauer G.J.T., et al. Comparison of AMD Treatments Trials Research Group. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2013; 120 (3): 593–599.
15. Park U.C., Shin J.Y., Kim S.J., et al. Genetic factors associated with response to intravitreal ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34 (2): 288–297.
16. Lee A.Y., Raya A.K., Kymes S.M., et al. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br. J. Ophthalmol*. 2009; 9 (5): 610–613.
17. Teper S.J., Nowinska A., Pilat J., et al. Involvement of genetic factors in the response to a variable-dosing ranibizumab treatment regimen for age-related macular degeneration. *Mol. Vis*. 2010; 16: 2598–2604.
18. Kloeckener-Gruissem B., Barthelmes D., Labs S., et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (7): 4694–4702.
19. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозов Э.В. и др. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 1. Роль полиморфизмов генов CFH и IL-8. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127 (4): 3–8.
20. Kubicka-Trzaska A., Żuber-Łaskawiec K., Dziedzina S., et al. Genetic variants of complement factor H Y402H (rs1061170), C2 R102G (rs2230199), and C3 E318D (rs9332739) and response to intravitreal anti-VEGF treatment in patients with exudative age-related macular degeneration. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (5): 658.
21. Wang Z., Zou M., Chen A., et al. Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100 (3): 669–680.
22. Mohamad N.A., Ramachandran V., Ismail P., et al. Analysis of the association between CFH Y402H polymorphism and response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD). *Bosn. J. Basic Med. Sci*. 2018; 18 (3): 260–267.
23. Medina F.M.C., Motta A.A.L.D., Takahashi W.Y., et al. Association of the CFH Y402H polymorphism with the 1-year response of exudative AMD to intravitreal anti-VEGF treatment in the Brazilian population. *Ophthalmic Res*. 2019; 63 (3): 168–173.
24. Gourgouli K., Gourgouli I., Tsaousis G., et al. Investigation of genetic base in the treatment of age-related macular degeneration. *Int. Ophthalmol*. 2020; 40 (4): 985–997.
25. Diaz-Villamarin X., Blánquez-Martínez D., Pozo-Agundo A. Genetic variants affecting anti-VEGF drug response in polypoidal choroidal vasculopathy patients: a systematic review and meta-analysis. *Genes*. 2020; 11 (11): 1335.
26. Kepez Yildiz B., Ozdek S., Ergun M.A., et al. CFH Y402H and VEGF polymorphisms and anti-VEGF treatment response in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2016; 56 (3): 132–138.
27. Wang V.M., Rosen R.B., Meyerle C.B., et al. Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. *Mol. Vis*. 2012; 18: 2578–2585.
28. Kozhevnikova O.S., Fursova A.Z., Derbeneva A.S., et al. Association between polymorphisms in CFH, ARMS2, CFI, and C3 genes and response to anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Biomedicines*. 2022; 10 (7): 1658.
29. Liutkevičienė R., Lesauskaitė V., Ašmonienė V., et al. Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina*. 2010; 46 (2): 89.
30. Gold B., Merriam J., Zernant J., et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet*. 2006; 38: 458–462.
31. Francis P.J. The influence of genetics on response to treatment with ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration: the Lucentis Genotype Study (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2011; 109: 115–156.
32. Yoneyama S., Sakurada Y., Kikushima W., et al. Genetic factors associated with response to as-needed aflibercept therapy for typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci. Rep*. 2020; 10: 7188.
33. Mouallem-Beziere A., Blanco-Garavito R., Richard F., et al. Genetics of large pigment epithelial detachments in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2020; 40 (4): 663–671.
34. Cobos E., Recalde S., Anter J., et al. Association between CFH, CFB, ARMS2, SERPINF1, VEGFR1 and VEGF polymorphisms and anatomical and functional response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017; 96: 201–212.
35. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., et al. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8): 1641–1648.
36. Tian J., Qin X., Fang K., et al. Association of genetic polymorphisms with response to bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Chinese population. *Pharmacogenomics*. 2012; 13 (7): 779–787.
37. Kitchens J.W., Kassem N., Wood W., et al. A pharmacogenetics study to predict outcome in patients receiving anti-VEGF therapy in age related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol*. 2013; 7: 1987–1993.
38. Mohamad N.A., Ramachandran V., Mohd Isa H., et al. Association of HTRA1 and ARMS2 gene polymorphisms with response to intravitreal ranibizumab among neovascular age-related macular degenerative subjects. *Hum. Genomics*. 2019; 13 (1): 13.

39. Zhang J., Liu Z., Hu S., Qi J. Meta-analysis of the pharmacogenetics of ARMS2 A69S polymorphism and the response to advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2021; 64: 192–204.
40. Yamashiro K., Mori K., Honda S., et al. A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 9196.
41. Hata M., Tsujikawa A., Miyake M., et al. Two-year visual outcome of ranibizumab in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (2): 221–227.
42. Park U.C., Shin J.Y., Chung H., Yu H.G. Association of ARMS2 genotype with response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 241.
43. Kikushima W., Sakurada Y., Sugiyama A., et al. Comparison of initial treatment between 3-monthly intravitreal aflibercept monotherapy and combined photodynamic therapy with single intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255: 311–316.
44. Kang H.K., Yoon M.H., Lee D.H., Chin H.S. Pharmacogenetic influence of LOC387715/HTRA1 on the efficacy of bevacizumab treatment for age-related macular degeneration in a Korean population. *Korean J. Ophthalmol.* 2012; 26 (6): 414–422.
45. Fang K., Tian J., Qing X., et al. Predictors of visual response to intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J. Ophthalmol.* 2013; 2013: 676049.
46. Bardak H., Bardak Y., Ercalik Y., et al. Effect of ARMS2 gene polymorphism on intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15: 4.
47. Zhou Y.L., Chen C.L., Wang Y.X., et al. Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 1–9.
48. Wu M., Xiong H., Xu Y., et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (7): 976–984.
49. Smailhodzic D., Muether P.S., Chen J., et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119 (11): 2304–2311.
50. Zhao L., Grob S., Avery R., et al. Common variant in VEGFA and response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13 (6): 929–934.
51. Chang W., Noh D.H., Sagong M., Kim I.T. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. *Mol. Vis.* 2013; 19: 702.
52. Jelstrup A.B., Pomares E., Navarro R., et al. Relationship between aflibercept efficacy and genetic variants of genes associated with neovascular age-related macular degeneration: the BIOIMAGE trial. *Ophthalmologica.* 2020; 243 (6): 461–470.
53. Balikova I., Postelmans L., Pasteels B., et al. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019; 4 (1): e000273.
54. Hermann M.M., van Asten F., Muether P.S., et al. Polymorphisms in vascular endothelial growth factor receptor 2 are associated with better response rates to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014; 121 (4): 905–910.
55. Mockute R., Vilkeviciute A., Balciuniene V.J., et al. ABCA1 rs1883025 and CYP4F2 rs2108622 gene polymorphism association with age-related macular degeneration and anti-VEGF treatment. *Medicina.* 2021; 57 (9): 974.
56. Wickremasinghe S.S., Xie J., Lim J., et al. Variants in the APOE gene are associated with improved outcome after anti-VEGF treatment for neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4072–4079.
57. Wickremasinghe S.S., Sandhu S.S., Amirul-Islam F.M., et al. Polymorphisms in the APOE gene and the location of retinal fluid in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014; 34 (12): 2367–2375.
58. Bakbak B., Ozturk B.T., Zamani A.G., et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with intravitreal ranibizumab treatment outcomes in age-related macular degeneration. *Curr. Eye Res.* 2016; 41 (6): 862–866.
59. Lorés-Motta L., Riaz M., Grunin M., et al. Association of genetic variants with response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (8): 875–884.
60. Grunin M., Beykin G., Rahmani E., et al. Association of a variant in VWA3A with response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020; 61 (2): 48.

Pharmacogenetic Features of the Efficacy of Antiangiogenic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration

B.A. Kasygulova¹, N.A. Gavrilova^{1,2}, V.V. Kadyshchev³, O.Yu. Komova², P.V. Yakushev¹

¹ S.N. Fedorov National Medical Research Center 'Eye Microsurgery'

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow

Contact person: Begimay A. Kasygulova, kasygulovab@gmail.com

This article presents an analysis of the literature on the relationship of genetic polymorphisms and the efficacy of antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration.

Key words: age-related macular degeneration, neovascularization, anti-VEGF therapy, single-nucleotide polymorphism