УДК 617.736-07-037:616-036.1:575

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.9.3.2021.247905>

Малачкова Н.В., Мохаммад Машхур Мохаммад Маса'дех,
Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах, Людкевич Г.П., Сухань Д.С.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Сучасний погляд на етіопатогенез вікової макулярної дегенерації та роль молекулярно-генетичних детермінант у ньому

Резюме. Вікова дегенерація жовтої плями (вікова макулярна дегенерація) вражає переважно людей літнього віку і являє собою одну з найпоширеніших причин втрати зору, що швидко прогресує. Більш ніж за 150 років досліджень наукова спільнота пройшла шлях від розуміння макроскопічної картини ураження (ідентифікації друз як основного морфологічного прояву нозології) до детальних класифікацій і визначення ролі генетичних детермінант в етіопатогенезі захворювання — саме рання діагностика методом генетичного аналізу потребує найбільшої уваги спеціалізованих дослідницьких груп через високу специфічність, можливість превентивного аналізу та багато нез'ясованого у галузі генетичної діагностики очних хвороб. Метою оглядової статті була систематизація інформації про можливі ланки патогенезу вікової макулярної дегенерації та виявлення потенційних поліморфізмів, що здатні ініціювати та модулювати активність цих ланок. Під час нашої роботи вдалось з'ясувати п'ять основних механізмів ураження власне судинної оболонки ока, на які впливають однонуклеотидні поліморфізми. Найбільшу спорідненість проявляли генетичні варіанти окремих ділянок *CFH* (rs1061170), *HTRA1* (rs11200638), *TNF* (rs1800629), *VEGF-A* (rs2010963). Літературні дані, отримані з іноземних і вітчизняних джерел, що індексуються базами даних *Scopus*, *Web of Science*, зокрема за останні 5 років, приділяють виняткову увагу саме цим ділянкам як потенційним предикторам або модифікаторам патологічних процесів, що залучені в процес макулярної дегенерації. Попри велику кількість досліджень, що вивчають схильність, патогенез, діагностику та лікування вікової макулярної дегенерації і мають на меті зупинити поширення спровокованої нею втрати зору, лише декілька питань є досконало з'ясованими. Беручи до уваги успішні кейси застосування біологічної та генної терапії для лікування подібних пацієнтів, ми вбачаємо нові горизонти саме у детальному вивченні молекулярних взаємодій, що знаходяться в основі патології. Огляд знаходить підтвердження активної ролі поліморфізмів в одному з найактуальніших патологічних процесів людського ока.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація; однонуклеотидні поліморфізми; *CFH*; *TNF*; *HTRA1*; *VEGF-A*; огляд

Вступ

Вікова дегенерація жовтої плями (вікова макулярна дегенерація, ВМД) — складне поліфакторне та прогресивне захворювання, що є основною причиною погіршення зору у людей похилого віку, яке може спричинити необоротну сліпоту [1, 2]. Захворювання може розвиватися у вигляді таких нозологічних одиниць, як рання, проміжна та пізня ВМД, яку на основі клі-

ніко-морфологічних критеріїв розподіляють на «суху» форму, для якої є характерною і географічна атрофія (ця форма також називається атрофічною), та «вологу» форму, що проявляється у вигляді хоріоїдної неоваскуляризації (неоваскулярна ВМД) [3]. Результатом багаторічної роботи дослідницької групи AREDS (The Age-Related Eye Disease Study) стала зручна класифікація, що включає клінічні параметри: зниження та втра-

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraïni»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мохаммад Машхур Мохаммад Маса'дех, аспірант кафедри очних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: dr.mohammad1992@gmail.com; контактний тел.: +38 (093) 111-56-42.

For correspondence: Mohammad Mashhour Mohammad Masa'deh, MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: dr.mohammad1992@gmail.com; contact phone: +38 (093) 111-56-42.

Full list of authors information is available at the end of the article.

ту зору, залучення в патологічний процес іншого ока; а також морфологічні зміни: неоваскуляризація, атрофія, пошкодження мембрани Бруха [4].

За даними Європейського консорціуму епідеміології очних хвороб, спостерігається стійкий висхідний тренд захворюваності в європейській популяції. До 2040 року кількість людей у Європі з ранньою ВМД буде коливатися від 14,9 до 21,5 мільйона, а з пізньою ВМД — від 3,9 до 4,8 мільйона [1]. Глобальні відомості World Report on Vision (2019) від Всесвітньої організації охорони здоров'я інформують про щонайменше 2,2 мільярда людей у світі, які мають погіршення зору, з яких 196 мільйонів осіб страждають від різних форм ВМД [5].

Фактори ризику

Найголовнішим фактором ризику ВМД вважається вік особи — старіння населення з часом неминує призводить до погіршення зору в популяції [6]. Вікові зміни жовтої плями пов'язують з феноменом реплікативного виснаження. Суть його полягає в типовій реакції клітини, яка вичерпує свої цикли розподілу, на стрес, що призводить до таких тригерних факторів патогенезу ВМД, як ерозії теломер, та мітохондріальної дисфункції [7]. Коли в такі умови потрапляє пігментний епітелій сітківки (ПЕС), він втрачає здатність до відновлення шляхом диференціації від стовбурових клітин. Наростає кількість дефектних ПЕС, а отже і функціональних порушень візуального сприйняття [8]. Тому вік особи є впливовим фактором, що визначає схильність і перебіг ВМД як разом із генетичними детермінантами, так і незалежно від них.

Неможливо обійти стороною статевий розподіл у структурі захворювання, бо багато різних патологій підтверджують важливість розуміння цього аспекту. Тож окремі дослідження показують, що жінки в 1,3 раза більше схильні до ризику ВМД, хоча дані про гендерний розподіл патології залишаються дискусійними [9].

Особлива роль серед факторів ризику відведена курінню — кожному пацієнту з ВМД життєво необхідно порадити відмовитися від даної шкідливої звички. У курців старше 40 років імовірність розвитку ВМД в 2–4 рази вище, ніж в осіб того ж віку, які не палять [10]. Тих самих висновків дійшов і колектив авторів з Франції під час дослідження ALIENOR: вони довели, що високий пульсовий тиск, характерний для курців через дерегуляцію вазоспастики і вазодилатації, пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення пізньої ВМД [11]. Особи з артеріальною гіпертензією також потрапляють у когорту схильних до ВМД за цим механізмом.

Продовжуючи вивчати тему модифікації способу життя у хворих з ВМД, ми звернули увагу на певний вплив раціону. Харчові звички значно модифікують ризик виникнення ВМД. Наприклад, дієта з високим вмістом жирів, глюкози та фруктози збільшує його за рахунок підвищення ендотоксикозу, що було доведено в експерименті на мишах [12]. На відміну від західного типу дієти, що складається в основному з молочних продуктів з високим вмістом жиру, масел або

маргарину, червоного м'яса, яєць, солодощів тощо, так званий східний тип містить переважно рибу, морепродукти, овочеву, бобову та рисову складові і сповільнює прогресування захворювання, зокрема пізньої ВМД [13]. Науковці відмічають, що сітківка ока має незвично високу концентрацію цинку порівняно з іншими тканинами [14], при цьому повідомляється, що додавання цинку до раціону уповільнює прогресування ВМД, проте немає єдиної думки про позитивний вплив цинку [15].

Звернувши увагу на особливості метаболізму тканин сітківки і, зокрема, фоторецепторів, можна зробити висновок про їх енергозатратність — у процесі детекції фотонів світла вони виділяють чималу кількість кисневих радикалів. Це супроводжується активацією макроглії, мікроглії та вивільненням цитокінів запального спектра [16]. Інтенсивний кисневий метаболізм, постійний вплив світла, високі концентрації поліненасичених жирних кислот і присутність фотосенсибілізаторів збільшують продукцію активних форм кисню (АФК) у сітківці [17]. Надмірне вироблення АФК при хронічному окиснювальному стресі може перевищувати антиоксидантну здатність клітин сітківки, призводити до модифікації та пошкодження мембранних ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, зокрема в ПЕС [18].

Статистичні дослідження в галузі епідеміології, що базуються на відомостях географічного розподілу, містять таку інформацію: за даними метааналізу Wong et al. (2014), рання ВМД була більш поширена в осіб європейського походження (11,2 %), ніж в азіатів (6,8 %), тоді як поширеність пізньої ВМД істотно не різнилась [19]. Окрім цього, Jonas et al. (2017) у своїй праці стверджують, що ВМД будь-якого типу була менш поширена в осіб африканського походження [20].

Загальновідомо, що сімейна схильність має вагомий вплив у більшості нозологій, зокрема ВМД, що привернуло увагу медичних генетиків. Застосовані класичні методи генетичного аналізу, як-от близнюковий, під час якого було доведено наявність більшого ризику виникнення ранньої ВМД у монозиготних (37 %), ніж у дизиготних (19 %) близнюків, що свідчить про виражену спадковість патології [9]. Ці твердження були підкріплені даними досліджень, що демонструють кластеризацію ВМД у сім'ях: показано, що людина, яка має брата, сестру або хоча б одного з батьків із даним захворюванням, у 12–27 разів більше схильна до розвитку патології, ніж будь-хто із загальної популяції без обтяженого сімейного анамнезу [21].

Відкриття генетичних локусів, пов'язаних із ВМД, було одним із великих успіхів, проведених у рамках перших досліджень з використанням методу повногеномного пошуку асоціації (genome-wide association studies, GWAS). Виходячи з цього, патологію пов'язували із групою поліморфізмів, що об'єднала 21 мінливий локус. Серед них найбільш значущими виявились відомі генетичні детермінанти: ARMS2/HTRA1 (rs10490924/T), CFH (rs10737680/A), APOE (rs4420638/A), VEGF-A (rs943080/T), проте їх роль в

етіопатогенезі з'ясовується досі [22]. Сильний статистичний зв'язок спостерігався в осіб з пізньою ВМД: кількість детермінант для цієї форми було розширено до 34 генетичних локусів, що були незалежно асоційовані з пізньою ВМД на основі 16 144 клінічних випадків пізньої форми порівняно з 17 832 випадками контролю [23]. Також встановлено, що серед осіб з «вологою» ВМД був підвищений рівень фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) у рідинах ока. Це свідчить про роль запального цитокіна першого порядку у розвитку дегенеративних змін сітківки. Для TNF та VEGF-A з'ясовані сигнальні шляхи, на які можна впливати з метою патогенетичної терапії ВМД [24]. Розуміння численних генетичних варіантів та їх взаємодій можуть допомогти встановити ієрархію патологічних процесів даного захворювання та забезпечити точну діагностику на будь-якій зі стадій, а також з'ясувати нові точки прикладання специфічної біологічної терапії.

На сьогодні встановлено, що вік, куріння, вживання алкоголю і структура дієти, в тому числі надходження мікронутрієнтів, корелюють з ризиком виникнення ВМД. Крім того, було виявлено, що однонуклеотидні поліморфізми (single nucleotide polymorphism, SNP) низки генів функціонують як молекулярна основа ВМД і беруть участь у патогенезі захворювання [25]. Тому настільки важливим є розуміння механізмів молекулярної взаємодії, які призводять до початку патологічного процесу.

Макулярна дегенерація є прогресуючим захворюванням, що вражає центральну частину сітківки — жовту пляму. Ранні стадії захворювання характеризуються часто безсимптомним накопиченням вогнищевих позаклітинних відкладень, названих друзами, які утворюються всередині мембрани Бруха під ПЕС [26]. Вони були вперше ідентифіковані в 1855 році голландським офтальмологом Франциском Дондерсом і вважаються одним із класичних проявів захворювання. Друзи є невеликими жовто-білими відкладеннями на мембрані Бруха, які тиснуть на ПЕС і, збільшуючись, візуалізуються при офтальмоскопії у вигляді білих плям на сітківці як у макулярній ділянці, так і на периферії [27]. Виділяють м'які друзи різного розміру (маленькі, середні, великі), тверді, кутикулярні та кристалічні друзи, ретикулярні псевдодрузи [28]. Стосовно пізньої ВМД, то «суха» форма більш поширена; чітко розмежована географічна атрофія ПЕС і нижче розташованих судин судинної оболонки ока викликає прогресуючу втрату центрального зору; питома вага цієї нозологічної форми у структурі тяжкої втрати зору через ВМД становить 25 % [3]. «Волога», або неоваскулярна, ВМД виникає у результаті хоріоїдної неоваскуляризації, що проривається через мембрану Бруха (яка покриває судинну оболонку) у сітківку [29]. Ці нові, фенестровані судини пропускають кров, що призводить до фіброзного рубцювання жовтої плями і гострої втрати центрального зору [26]. Відомо, що з початку 2000-х років активно обговорюється роль системи комплементу та її генетичних детермінант в етіопатогенезі захворювання, хоча під-

твердження даної гіпотези були отримані відносно нещодавно. Поштовхом до цього стали результати імуногістохімічних і протеомних досліджень тканин ока, отриманих посмертно від пацієнтів із ВМД. Вони виявили наявність білків системи комплементу та факторів їх активації усередині друз [30]. Перший успішний GWAS у 2005 р. призвів до ідентифікації інтронного варіанта гена CFH (ген фактора комплементу Н), асоційованого з ВМД [31]. Хронічне запалення, індуковане білками комплементу, призводить до ішемізації та дистрофії ПЕС, відкладення друз, поступового зростання вогнищ атрофії, крім того, сприяє розвитку патологічної неоваскуляризації [32].

З часом ученими було виявлено й інші гени, які корелюють з розвитком ВМД, але найбільше нашу увагу привернули, окрім CFH, гени VEGF-A, HTRA1 та TNF.

CFH

Ген CFH розташований у хромосомному локусі 1q31.3 і кодує протеїн довжиною 1231 амінокислота та молекулярною масою 139 096 Да. Він є ключовим регулятором системи комплементу вродженого імунітету і діє як її розчинний інгібітор: його зв'язування глікановими структурами перешкоджає активації та ампліфікації комплементу на клітинних поверхнях [33].

За нормальних умов фактор комплементу Н зв'язує С-реактивний білок, зменшуючи опосередковану ним вторинну альтерацію. Поліморфізм Y402H (rs1061170, T > H) призводить до заміни амінокислоти тирозину на гістидин у ділянці зв'язування фактора комплементу Н з реактивним білком. Це зменшує їх спорідненість, і кількість вільного С-реактивного протеїну збільшується. Про це свідчать дані рівня С-реактивного білка в сітківці та водянистій волозі людей, гомозиготних за алеллю Н даного поліморфізму, який у 2,5 раза вище, ніж в осіб, які не мають цієї алелі [34].

Ідентифікація конкретних варіантів гена CFH як основних генетичних факторів ризику ВМД стала переломним моментом у розумінні цього захворювання і підтвердила результати попередніх досліджень, що надало докази ролі біологічного субстрату у формуванні патології.

Численні комплекси мембранної атаки локалізуються в товщі друз у хворих на ВМД — білок CFH на клітинах і в кровотоці регулює активність комплементу шляхом пригнічення активації C3 конвертази, гальмування перетворення C3a в C3b, інактивації існуючого C3b разом із кінцевим комплексом C5b-9 [35].

Хоча загальногеномне дослідження асоціацій виявило однонуклеотидний поліморфізм Ttg402His у гені фактора комплементу Н (CFH) на 1q32 як варіант, пов'язаний з ВМД в європейській популяції, але в японській популяції не було виявлено асоціації між CFH Ttg402His і ВМД [36], серед китайського населення спостерігається така ж тенденція. Це свідчить про географічну гетерогенність впливу гена.

Також дискусійним залишається питання про регуляцію систем репарації CD11b, CD47, біологічний ефект яких також опосередковується через CFH [37].

HTRA1

Хоча патогенез ВМД досі потребує вивчення, останні дослідження повідомляють, що порушення у регуляції позаклітинного матриксу відіграють важливу роль у ньому [25].

Однією з найпотужніших детермінант захворювання є ген HTRA1 (серинова пептидаза 1 HtrA), що кодує білок родини серинових протеаз трипсину. Цей білок функціонально є ферментом, який, як передбачається, регулює доступність інсуліноподібних факторів росту (IGF) шляхом розщеплення IGF-зв'язуючих білків. Також передбачається, що він є регулятором росту клітин. Варіації в промоторній ділянці цього гена ідентифіковані як одна з причин схильності до вікової макулярної дегенерації. Ген знаходиться у локусі 10q26.13 і кодує білок довжиною 480 амінокислотних мономерів, молекулярна маса якого становить 51 287 Да [38]. Синтезовані серинові протеази мають безліч мішеней, включаючи білки позаклітинного матриксу, такі як фібронектин. Утворені за індукції HTRA1 фрагменти фібронектину додатково спонукають синовіальні клітини підвищувати вироблення металопротеїназ MMP1 і MMP3, що пов'язують з ризиком прогресування ВМД до хоріоїдної неоваскуляризації. Таким чином, серед очікуваних ефектів впливу даного гена регуляція процесів ангіогенезу сітківки є одним з основних [34].

Протягом останніх кількох років дослідження генних асоціацій успішно виявили множинні однонуклеотидні поліморфізми, пов'язані зі сприйнятливістю до ВМД, зокрема поліморфізм HTRA1, розташований у промоторній ділянці (rs11200638), впливає на рівень експресії однойменного білка. Водночас відомо, що HtrA1 пригнічує передачу сигналів трансформуючого фактора росту β (TGF- β), впливає на сигнальні шляхи, що регулюють взаємні впливи мікроглії, активність резидентних імунних клітин мозку і судин сітківки. Імунні відповіді, опосередковані мікроглією, роблять внесок у патогенез ВМД [39].

Наявні переконливі докази того, що поліморфізм rs11200638, розташований у промоторній ділянці HTRA1, може підвищувати схильність до ВМД неоваскулярного типу, зокрема в європейській та азіатській популяціях. Поліморфізм rs11200638 гена HTRA1 пов'язують з підвищеними рівнями білка HTRA1 у друзях, пігментному епітелії сітківки та хоріоїдальних неоваскулярних мембранах ока у хворих із ВМД, що підтверджується даними протеомного аналізу [40]. Дослідники допускають, що надмірна експресія HTRA1 може змінити цілісність мембран Бруха та прискорити розвиток неоваскуляризації у тканинах сітківки. Крім того, Zhang et al. повідомляють, що ген HTRA1 відіграє ключову роль у надмірному ангіогенезі через трансформацію фактора диференціації росту 6 (GDF6), що входить до складу членів родини факторів росту β [41].

Особливу увагу привертає факт, з'ясований під час системного метааналізу Zhou et al. (2017): як виявилось, SNP промоторного регіону HTRA1 був пов'язаний з гіршим візуальним і клінічним результатом при лікуванні ранібізумабом або бевацизумабом при неоваскулярній ВМД, що вказує на сильні фармакогенетичні

зв'язки цього варіабельного локусу з VEGF та наводить на думку щодо можливої їх взаємодії в призмі анти-VEGF-терапії [42]. Інтронні варіанти цього гена не проявляють подібного роду активності.

TNF

Не можемо не приділити увагу взаємодії біологічних субстратів ВМД із прозапальними медіаторами першого ряду, як-от фактором некрозу пухлини альфа. Ген TNF, локалізований у хромосомній ділянці 6p21.33, кодує багатофункціональний прозапальний цитокін довжиною 233 амінокислоти та масою 25 644 Да, який належить до суперродини факторів некрозу пухлин. Біологічний фактор секретується переважно макрофагами та бере участь у регуляції широкого спектра біологічних процесів, включаючи проліферацію, диференціювання, апоптоз клітин, метаболізм ліпідів і механізми коагуляції [43].

Фактор здатний активуватися у відповідь на надпороговий подразник: у випадку ВМД ним найчастіше за все виступає інтенсивне освітлення, що призводить до викиду кисневих радикалів [17].

У дослідженні Kim et al. (2021) на тваринній моделі вивчалися пускові механізми ранньої форми ВМД методом RT-qPCR (Quantitative reverse transcription PCR), тоді як більшість досліджень спрямовані на пошук лікування та діагностики пізніх форм та їх ускладнень. У результаті спостерігалась підвищена експресія продуктів прозапальних генів (TNF- α , а як наслідок — інтерлейкіну (IL)-1 β і IL-6) у ПЕС та хоріоїдній тканині вже на 2-й день після індукції ВМД і зберігалась до 12-го дня захворювання [44]. Це дає змогу розглядати запальний каскад TNF як невід'ємну частину патогенезу ВМД, механізм якої залишається не до кінця з'ясованим. Існує думка, що при «вологій» формі захворювання пошкоджений ПЕС продукує VEGF, IL-8 і моноцитарний хемоатрактантний білок 1 (MCP), які залучають моноцити з хоріокапілярів уздовж зовнішньої поверхні мембрани Бруха і призводять до руйнування гематоретинального бар'єра з наступним розвитком нових судин. Потім макрофаги експресують TNF- α та IL-1, що, в свою чергу, активує прозапальний цитокін IL-6 — один із найважливіших у розвитку хоріоїдної неоваскуляризації. Це підтверджується підвищенням рівня IL-6 у сироватці і водянистій волозі ока у пацієнтів з неоваскулярною «вологою» формою ВМД [45].

Пізні форми ВМД також корелюють із експресією мутантного поліморфізму -308G/A TNF- α rs1800629 при збереженні географічної гетерогенності, наприклад: поліморфізми в генах -1031T/C і -308G/A TNF- α не відіграють важливої ролі у «сухій» ВМД серед популяції північно-східного Ірану, хоча -1031T/C була вірогідно пов'язана з «вологою» ВМД у населення Тайваню та Китаю [46, 47].

VEGF-A

Цей ген є членом родини факторів росту PDGF/VEGF. Він кодує гепарин-зв'язуючий білок, який існує у вигляді гомодимеру з дисульфідним зв'язком.

Цей фактор росту викликає проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин судин та є необхідним як для фізіологічного, так і для патологічного ангиогенезу. Порушення функції цього гена у мишей призвело до аномального утворення ембріональних кровоносних судин, що підтверджує його ключову роль у процесах ангиогенезу. Кодуюча ділянка розташовується у локусі 6p21.1, а при активації продукує білкову полімерну структуру довжиною 232 амінокислоти та молекулярною масою 27 042 Да [48].

«Волога» ВМД характеризується проростанням нових судин з хоріокапілярів через мембрану Бруха в субретинальний простір або шари сітківки. Фактор росту ендотелію судин А (VEGF-A) і його рецептор є вирішальними регуляторами хоріоїдної неоваскуляризації при «вологій» ВМД. Стінка судин, що утворюються при цьому, є високопроникною, і їх вміст має тенденцію просочуватись у шари сітківки, спричинюючи фіброзний гліоз, який призводить до утворення дископодібного рубця і різкого погіршення зору, якщо не лікувати належним чином [49].

Антагоністи VEGF-A зробили революцію у лікуванні «вологої» ВМД. Залишаються ще кілька проблем, особливо тяжкий тягар лікування, яке вимагає повторних внутрішньоочних ін'єкцій при хронічному захворюванні. Новітній препарат бролуцизумаб безпосередньо пригнічує функцію VEGF-A [50]: його клінічна ефективність дає підстави вважати, що, впливаючи на фактори модуляції ангиогенезу, можна досягти позитивної динаміки у лікуванні «вологої» форми ВМД, зокрема хоріоїдної неоваскуляризації, хоча раніше цей діагноз вважався несприятливим. Розуміння молекулярних механізмів, що регулюють продукцію VEGF, має вирішальне значення для запобігання і контролю розвитку цього серйозного ускладнення.

Кілька одонуклеотидних поліморфізмів були ідентифіковані у гені VEGF-A і наділені функціональною активністю. Серед них -460T/C (rs833061) у промоторній ділянці, +405G/C (rs2010963) в 5'-нетрансльованій ділянці та +936C/T (rs3025039) у 3'-нетрансльованій ділянці. Останніми роками було проведено кілька опублікованих досліджень для оцінки зв'язку між SNP VEGF-A з точки зору схильності до ризику ВМД у різних етнічних групах. Метааналіз Huang et al. (2013) звертає увагу на те, що генотип CC був пов'язаний із підвищеною схильністю до ВМД у популяції європеоїдної раси. У стратифікованому аналізі «вологої» форми ВМД носії алелі С мали приблизно на 54 % підвищений ризик розвитку патології порівняно з носіями алелі Т, демонструючи значний вплив алелі С на підвищений ризик тяжких форм ВМД [51].

Висновки

Вікова дегенерація жовтої плями — одна з найпоширеніших причин втрати зору, особливо серед літнього населення. Очікується, що сумарна кількість осіб із різними формами даної патології лише в Європі досягне 25 мільйонів до 2040 року, а загальносвітова кількість перевищить 350 мільйонів. Термін включає цілий кластер нозологічних одиниць, які поділяються за про-

гресуванням (рання, проміжна, пізня форми), механізмом ураження («суха» та «волога» форми) і піддаються детальному вивченню.

Виходячи з даних сучасних досліджень на тему ВМД, виділяють п'ять основних концепцій, що мають відношення до клітинної біології ВМД і пов'язані з різними ланками складного патогенезу: 1) ВМД, спровокована змінами старіння на клітинному рівні та опосередкована через феномен реплікативного виснаження; 2) окиснювальний стрес із виділенням активних кисневих радикалів спричиняє пошкодження власне судинної оболонки ока (хоріоїдеа); 3) хронічна запальна реакція у хоріоїдеї та пограничній з нею мембрані Бруха судинної оболонки; у процес залучаються запальні сигнальні шляхи; 4) аномальний позаклітинний матрикс, що спричиняє змінену дифузію поживних речовин до сітківки та сприяє дегенерації жовтої плями; 5) патологічний ангиогенез капілярної сітки судинної оболонки в ділянці хоріоїдеї. У цій послідовності подій як середовище, так і множинні гени можуть змінити сприйнятливості пацієнта до ВМД — генетичні детермінанти є визначеними, і ми знаходимо все більше підтверджень статистичного зв'язку між патогенетичними ланками ВМД та найбільш поширеними поліморфізмами, якот: CFH (rs1061170) — регулятор комплементу, HTRA (rs11200638) серинова протеаза — регулятор позаклітинного матриксу. Вони можуть бути перспективними маркерами для ранньої діагностики захворювання.

Оскільки ВМД поєднує неоваскуляризацію із запаленням сітківки, пригнічення запалення і запобігання зростанню судин є двома новими стратегіями її лікування. У призмі таргетного впливу на сигнальні шляхи виділяються два поліморфізми: TNF- α (rs1800629) та VEGF-A (rs2010963). У даний час протизапальне лікування широко досліджується з використанням низки підходів, включаючи пригнічення системи комплементу, біологічну терапію протизапальними засобами прямої дії, а дані про ефективність таких методів вказують на можливість модифікувати біологічний субстрат захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Особистий внесок авторів: *Н.В. Малачкова* — концепція та дизайн дослідження; *Мохаммад Маїхур Мохаммад Маса'дех* — аналіз даних, написання тексту; *Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах* — аналіз даних, написання тексту; *Г.П. Людкевич* — збір матеріалів; *Д.С. Сухань* — написання тексту.

Список літератури

1. Colijn J.M. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe. *Ophthalmology*. 2017. Vol. 124. № 12. P. 1753-1763. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035.
2. García-Onrubia L. et al. Matrix metalloproteinases in age-related macular degeneration (AMD). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. № 5934. P. 1-32. doi: 10.3390/ijms21165934.

3. Cook H.L., Patel P.J., Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *British Medical Bulletin*. 2008. Vol. 85. № 1. P. 127-149. doi: 10.1093/bmb/ldn012.
4. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study (AREDS): Design implications AREDS Report No. 1. *Controlled Clinical Trials*. 1999. Vol. 20. № 6. P. 573-600. doi: 10.1016/S0197-2456(99)00031-8.
5. World Health Organization: World report on vision. 2019. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>.
6. Kawasaki R. et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. № 5. P. 921-927. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.10.007.
7. Nashine S. et al. Age-related macular degeneration (AMD) mitochondria modulate epigenetic mechanisms in retinal pigment epithelial cells. *Experimental Eye Research*. 2019. Vol. 189. № 107701. P. 1-15. doi: 10.1016/j.exer.2019.107701.
8. Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. № 77. P. 789-805. doi: 10.1007/s00018-019-03420-x.
9. DeAngelis M.M. et al. Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Human Molecular Genetics*. 2017. Vol. 26. № R1. P. R45-R50. doi: 10.1093/hmg/ddx228.
10. Al-Zamil W.M., Yassin S.A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical Interventions in Aging*. 2017. № 12. P. 1313-1330. doi: 10.2147/CIA.S143508.
11. Cougnard-Grégoire A. et al. Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013. Vol. 54. № 3. P. 1905-1912. doi: 10.1167/iovs.12-10192.
12. Rinninella E. et al. The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: New perspectives from the gut-retina axis. *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 11. P. 1677. doi: 10.3390/nu10111677.
13. Merle B.M.J. et al. Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology*. 2019. Vol. 126. № 3. P. 381-390. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.006.
14. Gilbert R. et al. Zinc nutrition and inflammation in the aging retina. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2019. № 1801049. P. 1-16. doi: 10.1002/mnfr.201801049.
15. Blasiak J. et al. Zinc and autophagy in age-related macular degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. № 4994. P. 1-19. doi: 10.3390/ijms21144994.
16. Di Marco S. et al. Saffron: A multitask neuroprotective agent for retinal degenerative diseases. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8. № 7. P. 224. doi: 10.3390/antiox8070224.
17. Datta S. et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017. № 60. P. 201-218. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.03.002.
18. Hanus J., Anderson C., Wang, S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD. *Ageing Research Reviews*. 2015. № 24B. P. 286-298. doi: 10.1016/j.arr.2015.09.002.
19. Wong W.L. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014. Vol. 2. № 2. P. E106-E116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
20. Jonas J.B., Cheung C.M.G., Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 6. № 6. P. 493-497. doi: 10.22608/APO.2017251.
21. Gorina M.B., da Silva M.J. Predictive genetics for AMD: Hype and hopes for genetics-based strategies for treatment and prevention. *Experimental Eye Research*. 2020. Vol. 191. № 107894. P. 1-8. doi: 10.1016/j.exer.2019.107894.
22. The AMD Gene Consortium. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nature Genetics*. 2013. Vol. 45. № 4. P. 433-439. doi: 10.1038/ng.2578.
23. Mitchell P. et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018. Vol. 392. № 10153. P. 1147-1159. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
24. Whitmore H.A.B. et al. TNF- α signaling regulates RUNX1 function in endothelial cells. *The FASEB Journal*. 2020. Vol. 35. № 2. P. 1-17. doi: 10.1096/fj.202001668R.
25. Cheng J., Hao X., Zhang Z. Risk of macular degeneration affected by polymorphisms in matrix metalloproteinase-2. *Medicine*. 2017. Vol. 96. № 47. P. e8190. doi: 10.1097/MD.0000000000008190.
26. Black J.R.M., Clark S.J. Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation. *Genetics in Medicine*. 2016. Vol. 18. № 4. P. 283-289. doi: 10.1038/gim.2015.70.
27. De Jong P.T.V.M. Elusive drusen and changing terminology of AMD. *Eye*. 2018. Vol. 32. № 5. P. 904-914. doi: 10.1038/eye.2017.298.
28. Dysli C. et al. Fluorescence lifetimes of drusen in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017. Vol. 58. № 11. P. 4856-4862. doi: 10.1167/iovs.17-22184.
29. Nita M. et al. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix. *Medical Science Monitor*. 2014. № 20. P. 1003-1016. doi: 10.12659/MSM.889887.
30. Toomey C.B., Johnson L.V., Rickman C.B. Complement factor H in AMD: Bridging genetic associations and pathobiology. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018. № 62. P. 38-57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.001.
31. Klein R.J. et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005. Vol. 308. № 5720. P. 385-389. doi: 10.1126/science.1109557.
32. Belekova S.G., Astakhov Yu.S. The role of genetically determined factors in age-related macular degeneration pathogenesis. *Ophthalmology Journal*. 2015. Vol. 8. № 4. P. 30-39.
33. GeneCards — the human gene database: CFH Gene — GeneCards. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CFH>.
34. Tam P.O.S. et al. HTRA1 variants in exudative age-related macular degeneration and interactions with smoking and CFH. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008. Vol. 49. № 6. P. 2357-2365. doi: 10.1167/iovs.07-1520.
35. Wang L. et al. Nrf2 signaling modulates cigarette smoke induced complement activation in retinal pigmented epithelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014. № 70. P. 155-166. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.015.
36. Gotoh N. et al. No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Human Genetics*. 2006. Vol. 120. № 1. P. 139-143. doi: 10.1007/s00439-006-0187-0.
37. Mattapallil M.J., Caspi R.R. Compliments of factor H: What's in it for AMD? *Immunology*. 2017. Vol. 46. № 2. P. 167-169. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.008.
38. GeneCards — the human gene database: HTRA1 Gene — GeneCards. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTRA1>.

39. Akhtar-Schaefer I. et al. AMD-associated HTRA1 variants do not influence TGF- β signaling in microglia. *Retinal Degenerative Diseases*. 2019. № 1185. P. 3-7. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_1.
40. Jaouni T. et al. Association of pattern dystrophy with an HTRA1 single-nucleotide polymorphism. *JAMA Ophthalmology*. 2012. Vol. 130. № 8. P. 987-991. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1483.
41. Zhang L. et al. High temperature requirement factor A1 (HTRA1) gene regulates angiogenesis through transforming growth factor- β family member growth differentiation factor 6. *Journal of Biological Chemistry*. 2012. Vol. 287. № 2. P. 1520-1526. doi: 10.1074/jbc.M111.275990.
42. Zhou Y. et al. Association between polymorphism rs11200638 in the HTRA1 gene and the response to anti-VEGF treatment of exudative AMD: a meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2017. Vol. 17. № 97. P. 1-9. doi: 10.1186/s12886-017-0487-2.
43. GeneCards — the human gene database: TNF Gene — GeneCards. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TNF>.
44. Kim S. et al. Evolution of oxidative stress, inflammation and neovascularization in the choroid and retina in a subretinal lipid induced age-related macular degeneration model. *Experimental Eye Research*. 2021. Vol. 203. № 108391. doi: 10.1016/j.exer.2020.108391.
45. Litwińska Z. et al. The interplay between systemic inflammatory factors and microRNAs in age-related macular degeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019. Vol. 11. № 286. P. 1-13. doi: 10.3389/fnagi.2019.00286.
46. Bonyadi M.H.J. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in advanced non-exudative age-related macular degeneration. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2015. Vol. 10. № 2. P. 155-159. doi: 10.4103/2008-322X.163781.
47. Chernykh V. et al. TNF- α gene polymorphisms: association with age-related macular degeneration in Russian population. *International Journal of Ophthalmology*. 2019. Vol. 12. № 1. P. 25-29. doi: 10.18240/ijo.2019.01.04.
48. GeneCards — the human gene database: VEGFA Gene — GeneCards. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VEGFA>.
49. Blasiak J. et al. Expression of VEGFA-regulating miRNAs and mortality in wet AMD. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019. Vol. 23. № 12. P. 8464-8471. doi: 10.1111/jcmm.14731.
50. Apte R.S. Reducing treatment burden in AMD. *Cell*. 2020. Vol. 180. № 6. P. 1033. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.028.
51. Huang C. et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Vision*. 2013. № 19. P. 1211-1221.

Отримано/Received 08.10.2021

Рецензовано/Revised 21.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021 ■

Information about authors

Natalia Malachkova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: malachkovnatalia@gmail.com
 Mohammad Mashhour Mohammad Masa'deh, MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr.mohammad1992@gmail.com; contact phone: +38 (093) 111-56-42

Osama Mohammad Miteb Al-Jarrah Masa'deh, MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr.osama.aljarrah@gmail.com

H.P. Liudkevych, MD, Head of the PCR laboratory, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: ludkevych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8872-7092>

D.S. Sukhan, MD, PhD, assistant professor of the Department of Pathological anatomy, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: d.suxan@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7412-9876>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors' contribution: N.V. Malachkova — conception and design of the study; Mohammad Mashhour Mohammad Masa'deh — analysis of the data, writing the text; Osama Mohammad Miteb Al-Jarrah — analysis of authors, writing the text; H.P. Liudkevych — collection of the material; D.S. Sukhan — writing the text.

N.V. Malachkova, Mohammad Mashhour Mohammad Masa'deh,
 Osama Mohammad Miteb Al-Jarrah, H.P. Liudkevych, D.S. Sukhan
 Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Modern view on the etiopathogenesis of age-related macular degeneration and the role of molecular genetic determinants in it

Abstract. Age-related macular degeneration mainly affects the elderly and is one of the most common causes of rapidly progressive vision loss. Over more than 150 years of research, the scientific community has gone from understanding the macroscopic picture of the lesion, presumable identification of drusen as the main morphological manifestation of nosology, to detailed classifications and determine the role of genetic determinants in the etiopathogenesis of the disease — high specificity, the possibility of preventive analysis, and much unclear in the field of genetic diagnosis of eye diseases determine the accurate attention of specialized research groups to the early diagnosis using genetic analysis. The review article was aimed to systematize the information about possible links in the pathogenesis of age-related macular degeneration and identify potential polymorphisms that can initiate and modulate the activity of these links. During the study, we could find out five main mechanisms of damage to the vascular membrane of the eye itself, which are affected by single nucleotide polymorphisms. The high-

est affinity was shown by genetic variants of separate sites of CFH (rs1061170), HTRA1 (rs11200638), TNF (rs1800629), VEGFA (rs2010963). Literature data obtained from foreign and national sources indexed by Scopus, Web of Science databases, in particular for the last 5 years, pay special attention to these areas as potential predictors or modifiers of pathological processes involved in the process of macular degeneration. Despite the large number of studies examining the predisposition, pathogenesis, diagnosis, and treatment of age-related macular degeneration to stop the spread of vision loss, only a few issues are understood thoroughly. Considering the successful cases of application of biological and gene therapy for the management of such patients, we see new horizons in the detailed study of molecular interactions that underlie the pathology. The review confirms the active role of polymorphisms in one of the most relevant pathological processes of the human eye.

Keywords: age-related macular degeneration; single-nucleotide polymorphisms; CFH; TNF; HTRA1; VEGFA; review