

## GÖZÜN TOPO-MORFOLOJİ VƏ FUNKSIONAL PARAMETRLƏRİNƏ ANTIANGİOGENİK TERAPİYANIN TƏSİRİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI).

*Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı ş., Azərbaycan*

**Açar sözlər:** *angiogenez, proliferativ diabetik retinopatiya, makulyar degenerasiyanın eksudativ forması*

Angiogenezin tədqiqatı bu gün dünyada ən çox maliyyələşdirilən və öyrənilən tibbi elmi mövzudur. Bu onunla bağlıdır ki, dünyada təxminən 500 milyon əhalinin patoloji angiogenez proseslərinin terapevtik korreksiyasına ehtiyacı var.

Angiogenez bir sıra xəstəliklərdə, o cümlədən, xərçəng və gözün neovaskulyarizasiyasında mərkəzi rol oynayır. Eyni zamanda göstərilir ki, bəzi şişlərin daimi böyüməsi və metastaz verməsi yeni qan damarların, törəmənin angiogenik amillərinə cavab olaraq, onun içində kök salmasından asılıdır. Bir sıra stimullara cavab olaraq yeni qan damarlarının proliferasiyası əksər göz xəstəliklərinin əsas təzahürü kimi çıxış edir və korluğa səbəb olur, oftalmologiyada proliferativ diabetik retinopatiya, ARMD, neovaskulyar qlaukoma, interstisial keratit və yarımçıq doğulmuşların retinopatiyası və s. xəstəliklər zamanı toxumanın zədələnməsi, kapilyarların proliferasiyasına gətirib çıxaran angiogenik amillərin azad olunmasını stimullaşdırır bilər [1, 2].

Torlu qişanın proliferativ xəstəlikləri bütün dünyada görmənin aşağı düşməsinin və geridönməz korluğun səbəblərindən biridir. Onlardan ən geniş yayılan proliferativ diabetik retinopatiya və yaşla əlaqədar makulyar degenerasiyanın eksudativ forması hesab edilir. Müasir təsəvvürlər baxımından yeni törənmiş qan damarlarının formalaşması prosesinin tənzimlənməsi bir-birinə bağlı, stimullaşdırıcı və ləngədici amillər sisteminin mövcudluğu sayəsində baş verir. Məhz angiogenik və antiangiogenik amillərin arasında balansın pozulması patoloji angiogenezin inkişafına gətirib çıxarır [2, 3, 4].

Son tədqiqatlar göstərir ki, angiogenez prosesi neyrogen amillərə homoloji olan molekulların nəzarəti altındadır. Bu amillər üçün reseptorlar endoteliositlərin xarici membranlarında yerləşir (kapilyarları örtən hüceyrələr) [1, 3, 5]. Sinir hüceyrələrinin aksonlarının böyüməsini tənzimləyən dörd əsas siqnal yolları var, və, ehtimala görə, həmin yollar kapilyarların böyüməsini tənzimləmək üçün zəruridir. Onlara aiddir: delta/notch -siqnal yolu (birinci amil - liqand, ikinci - onun spesifik reseptoru), Eph/Ephrin, netrin/Unc ı slit/roundabout yolları [2, 6].

Sübut olunmuşdur ki, kapilyarların böyüməsi “sonlu hüceyrə” adlanan, özü proliferasiya olunmayan, lakin proliferasiya edən endotel hüceyrələrini lazımi molekulyar siqnallarla təmin edən hüceyrənin nəzarəti altında həyata keçir [1, 3].

Alimlər bu prosesi sinir hüceyrələrin çıxıntılarının böyüməsi ilə müqayisə etdilər, hansında ki “aksonun böyümə konusu” yaranır və Slit2 amilinin reseptorlarından biri – Robo4 yüksək ekspressiya olunur. Lakin belə paralellər aparmaq bir qədər çətindir, çünki akson bir hüceyrənin hissəsidir, kapilyar isə mürəkkəb çoxhüceyrəli strukturdur [7, 8].

Robo4 kapilyarın sonluq hüceyrəsində yox, digər endotel hüceyrələrində ekspressiya olunur [9, 10]. 9, 10 Robo4 reseptorla - Slit2 amili ilə bağlandığı zaman aktivləşir, bu da VEGF (damar endotelin böyümə faktoru) faktorunun çağırdığı siqnal yolunun blokuna gətirib çıxarır. VEGF endotelinin proliferasiyasını və kapilyar divarları ilə miqrasiyasını gücləndirir, onların keçiriciliyini artırır. Müəlliflərin fikrincə, Robo4 kapilyar divarlarının sabitləşməsinə görə məsuliyyət daşıyır [6, 9, 10, 11].

Angiogenezi stimullaşdırmaq qabiliyyətinə müxtəlif tənzimləyici peptidlər malikdir: fibroblastların böyümə faktoru (FGFb), trombosit böyümə faktoru (PDGF), angiopoetin-1 və -2 (ang-1, ang-2) və digər iyirmiyə yaxın amillər [4]. Angiogenezin stimulyatorları arasında damar endotelinin böyümə faktoru-VEGF əsas fiqur hesab edilir [12, 13, 14].

VEGF qüzehli qişanın neovaskulyarizasiyasında və neovaskulyar retinopatiyalarda dominant rol oynayır. Məlumatlarda VEGF-in gözdaxili səviyyələri və gözün işemik retinopatik neovaskulyarizasiyası arasında korrelyasiyanın mövcudluğu sübut olunmuşdur.

VEGF-in bir neçə izoformu var, onlardan ən əsası bioloji aktiv amin turşu qalıqlarının 121 və 165 ölçülü molekullarıdır. Məsələn, VEGF-in ən mühüm funksiyalarından biri - damar dəliyinin formalaşmasının həyata keçirilməsi zamanı məhz VEGF121 və VEGF165-dəliyi genişləndirir, VEGF189 isə - daraldır [9]. VEGF165 (ən

geniş yayılan və əhəmiyyətli isoform) və VEGF121 (ən qısa isoform) ekstraselyular matrikslə heparin-bağlayıcı domenlər vasitəsilə bağlı olandaha böyük VEGF formalarından fərqli olaraq diffuziyaya meyilli vəziyyətdə olurlar. VEGF165 ekstraselyular matriksdən plazmin serin-proteinazının köməyi ilə azad oluna bilər, hansı ki onu mitogen C-sonluğa (VEGF111-165) və N-sonluğun fraqmentinə (VEGF110) parçalayır və onların VEGFR-1 və VEGFR-2 reseptorlarını bağlamaq qabiliyyəti çox aşağı olur. VEGF165 fərqli olaraq, VEGF110 və VEGF121 endotelial hüceyrələr üçün 100 dəfə aşağı miogen potensiala malikdir [15].

VEGF izoformalarının oxşar bioloji aktivliyi olsa da, bioyararlılığı (bioavailability) əhəmiyyətli fərqlənir, hansı ki bu yalnız molekulun ölçüsü ilə müəyyən edilmir, eyni zamanda genetik səviyyədə RNT alternativ splyasinqi ilə tənzimlənir [16]. Proteinlərin splyasinqi - fərdi proteinin hüceyrədaxili reaksiyası olub, hansında ki, proteinin daxili seçmənti (intein adlanır) əsləf proteindən ayrılır. Bu, liqasiya ilə yəni C-terminal və T-terminal xarici proteinlərin (ekstein adlanır) hər iki tərəfdən qopması və plazminogenin aktivasiya sisteminin iştirakı və sintez olunan molekulaların proteolitik parçalanması ilə eyni zamanda baş verir [17].

Daha iri izoformalar ekstraselyular matriksdə latent vəziyyətdə qalır o vaxta qədər ki, plazmin və MMP-9 (matriks metalloproteaza) kimi proteolitik fermentlərin təsiri altında azad olurlar. Bu proses toxumaların inkişafı və yenidən qurulması prosesində VEGF-A yerli konsentrasiyasını artırır və bəzi şişlərdə angiogenik tərkibin aktivləşdirilməsində iştirak edir. VEGF-A həmçinin yeni törənmiş qan damarlarının endotelial hüceyrələrinin perisitlərin onlara qoşulana qədər saxlanmasında mühüm rol oynayır. Hələ perisitləri olmayan yeni törənmiş damarlar VEGF-A asılıdır, hansı ki endotelial hüceyrələrin apoptozunun qarşısını alır və damarların geriye inkişafını dayandırır [18].

VEGF kiçik qan damarlarının keçiriciliyini stimullaşdırır. Yüksək keçiricilik plazma zülallarının damar divarı ilə "sızmasına" (fibronektin, vitronektin, fibrinogen, koagulyasiya faktorları) və ekstravazal fibrin gəlin formalaşmasına gətirib çıxarır. Bu gel endotel hüceyrələrinin böyüməsi üçün əlverişli mühit, miqrasiya edən endotelial, hamar əzələ və iltihab hüceyrələri üçün özünəməxsus "qarmaqdır" [19-22].

Bundan əlavə, VEGF leykositlərə adheziya olunan reseptorların vasitəsilə leykositlərin (angiogenik amilləri hasil edən) toplanması yolu ilə angiogeneza təsir edə bilər [23]. Onun ekspressiyasını artıran əsas stimullar hipoksiyadır.

Bundan əlavə, müəyyən edilib ki, bəzi iltihab əleyhinə sitokinlər (IL-1 və IL-6) və böyümə amilləri (Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor) VEGF-in istehsalını artırır [18]. Torlu qişanın vaskulyarizasiyası ən səthi (və ya daxili) qatlarda görmə sinirinin başından başlayaraq bu mərkəzi nöqtədən xaricə yayılır. O, insanlarda birbaşa doğuluşdan əvvəl, siçanlarda isə həyatının ilk həftəsində torlu qişanın periferiyasına çatır [22]. Torlu qişanın daha dərin qatlarında əlavə kapilyar şəbəkəsi sonralar əmələ gələn daxili damar qatının çoxalması yolu ilə yaranır. Çünki baş beyində angiogenik saxələnmə (sprouting) torlu qişanın vaskulyarizasiyasında üstünlük təşkil edən mexanizmdir, baxmayaraq ki, damarların əlavə böyümə üsulları, məsələn, intussusception, istisna deyil. Vaskulogenez zamanı damar sələflərinin hüceyrələrinin sıx bağlara kaskad birləşməsi (concatenation) yolu ilə damarlar əmələ gəlir, hansılarda sonra dəliklər açılır. Güman edilir ki, bu proses səthi kələflərin artmasında öz rolunu oynaya bilər, lakin bunun dəqiq sübutları yoxdur [19, 20].

Qan damarları və qliya tez-tez aksonların istifadə etdiyi cəlbədicilə və uzaqlaşdırıcı yönəltmə siqnallarından istifadə edir. Torlu qişanın neyron, astrosit və qan damarlarının oxşar konfigurasiyaları ümumi mikroşəraitlər bazasında bu proseslərin ardıcıl əməliyyatlarının nəticəsi ola bilər. Əgər belədirsə, torlu qişanın patoloji neovaskulyarizasiyanın lokalizasiyası və ya oriyentasiyası dəyişilmiş (qeyri-sağlam) şəraitdə yönəltmə (guidance) mexanizmlərinin istifadəsinin qismən əksidir. Belə bir perspektiv göstərir ki, diabetik retinopatiya, glial hüceyrələrinin, perisitlərin, neyronların zədələnməsi kimi şəraitlər işemiyə və angiogenezi qabaqlayaraq, əsasında duran geniş hüceyrə effektləri ilə patoloji prosesləri əks etdirir [18, 23].

Məlumdur ki, neovaskulyarizasiya və onun ağırlaşmaları YƏMD və PDR zamanı görmə funksiyalarının azalmasına səbəb olur. Müvafiq olaraq, bu xəstəliklərin antiangiogenik terapiyası perspektivli istiqamət kimi qəbul edilir. Antiangiogenik terapiya (AT) radikal mübarizə vasitəsi deyil, yəni YƏMD və PDR sağalmasına yönəldilmir. O, yeni törənmiş damar sisteminin reqressiyası və yeni törənmiş damarların quruluşunun normallaşması üçün nəzərdə tutulur.

Buna görə də, müasir mərhələdə müxtəlif lokalizasiyalı yeni törənmiş qan damarlarının böyüməsi və ödemin formalaşması ilə müşayiət olunan vəziyyətlərin müalicəsi üçün ən perspektivli yanaşma anti-VEGF preparatlarının istifadəsi hesab edilir.

Müasir anti-VEGF terapiyanı iki yanaşmaya bölmək olar:

1. VEGF liqandın blokadası siqnal kaskadının qarşısını alaraq, onun tirozinkinaz reseptorlarının membran domenlərinə çatmasına mane olur;
2. VEGF reseptorların blokadası siqnalın hüceyrə daxilinə ötürülməsi səviyyəsində reaksiyalar kaskadının qarşısını alır.

Antiangiogenik preparatlar bazarında pioner – VEGF165 izoformun təsirini ləngidən Pegaptanib (Macugen, Makugen, VEGF Pharmaceuticals və Pfizer) oliqonukleoid zülaldır.

Bu aptamer yüksək spesifik zülal VEGF-lə bağlanaraq onun reseptorlarla əlaqəsinə mane olur. Nəticədə neoangiogeneza proseslərinin başlanmasının qarşısını alır [24]. Hal-hazırda ABŞ-da Makugenin oftalmologiyada istifadəsinə yalnız yaşla əlaqədar makulyar degenerasiya zamanı subretinal neovaskulyar membranın müalicəsi üçün rəsmən icazə verilir.

YƏDM zamanı subretinal neovaskulyar makulodistrofiya ilə 1208 pasiyent üzərində dünyanın 117 ölkəsində aparılan (2001-ci il) iki prospektiv, randomizə olunmuş ikiqat kor, çoxmərkəzli, kontrollu tədqiqatların yekunlarına görə (VISION) aşağı nəticələr alınmışdır:

1. 54 həftə müddətində 0,3 mq Makugen almış 70%, 1,0 mq almış 71% və 3.0 mq almış 65% pasiyentlər, plasebo-kontrol qrupun 55% pasiyentləri ilə müqayisədə 15-dən az Snellen işarələrinin itirilməsini göstərmişlər. Bundan əlavə, 0,3 mq, 1,0 mq və 3 mq Makugen alan qrupların müqayisəsi zamanı, 15-dən az Snellen işarələrinin itirilməsini göstərən şəxslərin əksəriyyəti 0,3mq qrupunda qeydə alınmışdır.
2. əlavə fotodinamik terapiya tələb edən xəstələrin sayı, plasebo-kontrol qrupu ilə müqayisədə, 0,3mq təbiiq edən qrupda xeyli aşağı olmuşdur [25].

Bevasizumab preparatı (Avastin, Genentech Inc, ABŞ) bədxassəli şişlər zamanı venadaxili inyeksiya şəklində 2004-cü ildən fəal istifadə olunur. Bu anti-VEGF – rekombinant tamölçülü insan monoklonal anticisimidir. Hal-hazırda Avropa və ABŞ ölkələrində Avastinin istifadəsinə göstərişlərin rəsmi siyahısında oftalmoloji xəstəliklər yoxdur (preparat «off-label» təbiiq olunur) [18, 26]. Buna baxmayaraq, Avastin – VEGF inhibitorları qrupundan tez-tez istifadə olunan preparatdır. Burada maliyyə faktoru – analoji təsir mexanizmi olan preparatlarla (Macugen®, Lucentis®) və fotodinamik terapiya ilə müqayisədə Avastin inyeksiyasının aşağı dəyəri müəyyən əhəmiyyət kəsb edir.

Avastinin venadaxili yeridilməsi pasiyentlərdə ödemin rezorbsiyası hesabına torlu qişanın qalınlığının azalmasına və funksiyalarının yaxşılaşmasına kömək edir. Preparat yaxşı keçirilir, fəsadlar törətmir. Bununla belə, 2,5 və 5.0 mq/kq dozalarının təhlükəsizliyi və dozumluluğu identikdir.

YƏDM neovaskulyar forması ilə xəstələrə Avastinin intravitreal yeridilməsi müalicənin ilk 6-7 günündə görmənin artması ilə subretinal mayenin rezorbsiyasına kömək etdi; on iki həftə ərzində görmə sabit, hətta daha yüksək idi, neovaskulyarizasiyanın əlamətləri və ya ön və arxa kamerada yerli iltihab əlamətləri yox idi [10, 26]. YƏDM eksudativ forması zamanı fotodinamik terapiyanın və triamsinolonun intravitreal yeridilməsi ilə Avastinin intravitreal yeridilməsinin nəticələrinin müqayisəsi sonuncunun daha effektiv olmasını göstərdi [27, 28].

2006-cı ildən istifadə olunan Ranibizumab (Lucentis, Lusentis, ABŞ istehsalı) - bir domenli antiangiogenik preparatdır.

Avastinlə müqayisədə onun əhəmiyyətli üstünlükləri aşkar edilmişdir:

- Kiçik molekulyar çəki 48 kD (Avastində - 149 kD) hesabına torlu qişanın bütün təbəqələrindən daha yüksək keçiricilik qabiliyyəti;
- Avastinə nisbətən VEGF-lə daha yüksək bağlanmaqabiliyyəti;
- Avastinlə (17-21 gün) müqayisədə daha uzunmüddətli yarım-parçalanma dövrü (28-30 gün), bu da Lusentisin nadir yeridilməsinə imkan yaradır;
- Lusentisin çox yüksək dəyərinə baxmayaraq, sübut olunmuşdur ki, uzunmüddətli terapiya zamanı bu preparatın təbiiqinə başlanmasından bir il sonra Avastinlə müalicə ilə müqayisədə sosial xərclər 5 dəfə azalır [29].

Müəyyən olunmuşdur ki, iki il ərzində hər ay təbiiq edilən Lusentisin intravitreal inyeksiyaları YƏDM ilə halların 90%-də damarlarının inkişafını dayandırır, onlardan 30%-dən 40%-ə qədər pasiyentlərin görmə qabiliyyəti yaxşılaşır, bununla belə fəsadların faizi minimaldır [16, 29, 30].

Beləliklə, bu gün neovaskulyarizasiya ilə keçən göz xəstəliklərinin antiangiogenik terapiyası VEGF-istiqamətli preparatlar üzərində cəmlənir. Bununla belə, real təcrübədə əlverişli angiostatiklərin arsenalı çox azdır. O, Makugen, Lusentis və Avastinlə məhdudlaşır, effektivlər azmüddətli ola bilər, bu da antiangiogenik terapiyanın yeni yollarının axtarışını və işlənilməsini əsaslandırır.

Hal-hazırda randomizə olunmuş, ikiqat kor tədqiqatın gedişatında Bayer Healthcare (Regeneron Pharmaceuticals Inc.) kompaniyasının istehsalı olan insandan alınmış Trap-Eye rekombinant zülalının təhlükəsizliyi və effektivliyi araşdırılır. “VEGF reseptor-tələ” adı geniş yayılmış və onun özünəməxsus brendinə çevrilmişdir. VEGF-R1 və VEGF-R2 reseptorların domenləri G immunoqlobulinin Fc fraqmenti ilə onda birləşib. Genişmiqyaslı klinik sınaqların gedişatında aşkar olunmuşdur ki, Trap-Eye bir il ərzində təbiiq torlu qişanın qalınlığının azalmasına kömək edir, bu da görmənin klinik əhəmiyyətli və davamlı yüksəlməsinə imkan yaradır. VEGF-asılı angiogenik terapiyanın perspektiv istiqaməti olaraq VEGF reseptorlarının tirozin-kinaza domenlərini blokladılan kiçik

molekulların yaradılması qəbul edilmişdir [1, 5, 30]. Bu kateqoriya preparatlara VEGFR-2 (Flk-1) reseptorunu ləngidən Semaxanib və Vatalanib («Novartis», İsveçrə) aid edilmişdir. Onlar kliniki sınaqların III fazasını keçmiş olsa da, aşağı effektivliyi və yüksək sistemli toksikliyi ilə əlaqədar onkologiyada təcrübələrdən çıxarılaraq oftalmologiya sahəsinə qədər çatmamışdır. Bu qrup digər preparatların (Axinib, AG-03736) kliniki sınaqlarına, əksinə, təzə başlamış və oftalmologiya sahəsinə hələ çatmamışdır.

Daha uğurlu və perspektivli bir neçə tipli tirozin-kinaza reseptorlarına təsir edən multikinaz inhibitorları hesab edildi: Sunitinib, Sorafenib, Su6668 (VEGF, FGF, PDGF, c-kit reseptorları bloklaşdırır). Hələ oftalmologiyada istifadə edilmir.

2007-ci ildən VEGF sintezinə cavabdeh olan genin “susmasını” təmin edən sintetik kiçik RNT (siRNA) molekullardan ibarət olan Bevaziranib (Bevasiranib, AcuityPharmaceuticals) sınaqdan keçirilirdi [30]. Kliniki sınaqların I-II mərhələlərində YƏMD müalicəsində RNT-interferensiya metodunun effektivliyi təsdiq edildi. Bevaziranib torlu qişada qan damarlarının inkişafını azaldır və görməni yaxşılaşdırırdı. Preparatın kiçik dozaları bir neçə ay ərzində xəstəliyi sabitləşdirirdi, yüksək dozalar daha davamlı nəticələr verirdi. Lakin, 2009-cü ildə Mayami Orko Səhiyyə Departamenti 2007-ci ildə başlayan Bevaziranibin kliniki sınaqlarının III mərhələsinə son qoyulduğunu elan etdi. Sübut olunmuşdur ki, vaskulyarizasiyanın azalması siRNA üçün spesifik olan angiogeneza effektlərin yox, daha çox Toll-like reseptor 3 (TLR3) qeyri-spesifik aktivasiyasının və VEGF-i ləngidən qamma interferonun və interleykinin 12 sonrakı aktivasiyasının nəticəsidir [31-32].

Başqa sözlə, siRNAs həm məqsədyönlü, həm kontrol funksiyaları məlum hədəfə təsir etmə yolu ilə yox, siRNAs ilə TLR3 birbaşa qarşılıqlı təsiri yolu ilə angiogenozun qeyri-spesifik ləngiməsini təmin edir [11].

Beləliklə, bütün bunlar onu deməyə əsas verir ki, kliniki sınaq mərhələsində olan yeni terapiya variantları bütün müasir anti-VEGF preparatlarına üstün gələ bilər.

## ƏDƏBİYYAT

1. Жуков Н.В. Современное состояние антиангиогенной терапии. Целевая терапия без мишени? // Практическая онкология, 2007, т.8, №3, с.164-170.
2. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Особенности и роль ангиогенеза в опухолях: Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово, 2003, с. 456.
3. Петрова Л.В., Кушлинский Н.Е., Ильина Л.В. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта // Вестн. дерматологии и венерологии, 2004, №5.
4. Anti-VEGF. Developments in Ophthalmology / Editors F.Bandello, M. Battaglia Parodi. Karger, Switzerland, Basel, 2010, v.46, p.144.
5. Awata T., Inoue K., Kurihara S. et al. A common polymorphism in the 5-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // Diabetes, 2002, v.51, №5, p.1635-1639.
6. Bedell V.M. et al. Roundabout 4 is essential for angiogenesis in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, v.102, p.6373-6378.
7. Carmeliet P., Jain R. Angiogenesis in cancer and other diseases // Nature, 2000, v.407, №6801, p.249-257.
8. Christer S. Angiogenic gene therapy // Drugsof Today, 2002, v.38(12), p.819-827.
9. Ellington A.D., Szostak J.W. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands // Nature, 1990, v.346, p.818-822.
10. Fong G.H., Rossant J., Gertenstein M. et al. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium // Nature, 1995, v.376, p.66-70.
11. Heiduschka P., Fietz H., Hofmeister S. et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey // Invest. Ophthalmol. Vis Sci., 2007, v.483, p.2814-2823.
12. Hohenester E., Hussain S., Howitt J.A. Interaction of the guidance molecule Slit with cellular receptors // Biochem. Soc. Trans., 2006 v.34, p.418-421.
13. Huminiecki L. et al. Magic roundabout is a new member of the roundabout receptor family that is endothelial specific and expressed at sites of active angiogenesis // Genomics, 2002, v.79, p.547-552.
14. Jin K.L., Mao X.O., Greenberg D.A. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in vitro ischemia // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2000, v.97, №18, p.10242-10247.
15. Jones C.A. et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability // Nat. Med. 2008, v.14, p.448-453.

16. Kabbavar F., Hurvitz H.I., Novotny W. et al. Bevasizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med., 2004, v.350, p.2335-2342.
17. Kaur S. et al. Robo4 signaling in endothelial cells implies attraction guidance mechanism // J. Biol. Chem., 2006, v.281, p.11347-11356.
18. Legg J.A., Herbert J.M., Clissold P. et al. // Angiogenesis, 2008, v.11, p.13-21.
19. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration 12-week results of an uncontrolled open-label clinical study // Ophthalmology, 2005, v.112, p.1035-1047.
20. Moshfeghi A.A., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration 24-week results of an uncontrolled open-label clinical study // Ophthalmology, 2006, v.113, p.2002-2012
21. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis // Kidney International, 1999, v.56, p.794-814.
22. Paccola L., Costa R.A., Folgosa M.S. et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study) // Br. J. Ophthalmology, 2008, v.92, p.76-80.
23. Madeddy P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration // Experimental physiology, 2004, v.90(3), p.315-32.
24. Presta L.G., Chen H., O'Connor S.J. et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumor and other disorders // Cancer Res., 1997, v.57, p.4593-4599.
25. Protein splicing. Encyclopedia article about Protein splicing. 2009.
26. Rosenfeld P.J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. Med., 2006, v.355, p.1419-1431.
27. Freedman S.B., Jeffrey M.I. Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease // Review. Ann. Intern. Med., 2002, v.132, p.54-57.
28. Sbalaby F., Rossant J., Yamaguchi T.P. et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice // Nature, 1995, v.376, p.62-66.
29. Suchting S. et al. Solub Robo4 receptor inhibits in vivo angiogenesis and endothelial cell migration // FASEB J., 2005, v.19, p.121-129.
30. Suchting S., Bicknell R., Eichmann A. Neuronal clues to vascular guidance // Exp. Cell Res., 2006, v.312, p.668-675.
31. Thornton A., Ravn P., Winslet M. et al. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer // Br. J. Surgery Society Ltd, 2006, v.93, i.12, p.1456-63.
32. Wang B. et al. Induction of tumor angiogenesis by Slit-Robo signaling and inhibition of cancer growth by blocking Robo activity // Cancer Cell, 2008, v.4, p.19-29.

Касимов Э.М., Кязимова Б.Х.

## ВЛИЯНИЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ТОПО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЛАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** антиангиогенная терапия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации

### РЕЗЮМЕ

В статье дан обзор современных исследований в области лечения таких сложных заболеваний, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации.

Подчеркнута роль антиангиогенной терапии в лечении данных заболеваний.

Представлены данные клинических исследований анти-VEGF препаратов, среди которых наиболее доступными являются Макуген, Луцентис и Авастин. Показано, что антиангиогенные препараты не всегда дают положительные результаты. Эффекты могут оказаться непродолжительными, что обосновывает поиск и разработку новых путей антиангиогенной терапии.

Все это дает основание предполагать, что новые варианты терапии, находящиеся на стадии клинических испытаний, могут превзойти современные анти-VEGF препараты.

Kasimov E.M., Kazimova B.Kh.

## INFLUENCE OF ANTIANGIOGENIC THERAPY ON TOPO-MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL EYE PARAMETERS (LITERATURE REVIEW).

*National Center of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** *antiangiogenic therapy, proliferative diabetic retinopathy, exudative age-related macular degeneration*

### SUMMARY

The article focuses on the current research in the field of treatment of such complex diseases as proliferative diabetic retinopathy and exudative age-related macular degeneration.

The role of antiangiogenic therapy in the treatment of these diseases is emphasized.

There are data from clinical trials of anti-VEGF drugs presented, among which the most accessible are Macugen, Lucentis and Avastin. It has been shown that antiangiogenic agents do not always yield positive results. The effects may be short, which justifies the search and development of new ways of antiangiogenic therapy.

All this suggests that new treatment options, which are on the stage of clinical trials, may exceed current anti-VEGF drugs.

### Для корреспонденции:

Касимов Эльмар Мустафа оглы, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой

Кязимова Бановша Хагани гызы, врач-офтальмолог отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой

*Тел.: (99412) 569-09-07; (99412) 569-09-47*

*Адрес: AZ 1114, г.Баку, ул.Джавадхана, 32/15*

*Email: administrator@eye.az : www.eye.az*

NEVANAC® - in İSTİFADƏSİNƏ YENİ GÖSTƏRİŞ:  
KATARAKTA CƏRRAHİYYƏSİNƏ MƏRUZ QALAN  
ŞƏKƏRLİ DİABETİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ  
MAKULA ÖDEMİNİN RİSKİNİN AZALDILMASI

QEYRİ STEROİD İLTİHAB ƏLEYHİNƏ PREPARATLARIN  
EFFEKTİVLİYİNİN DƏRƏCƏSİNİ KƏŞF EDİN

**Nevanac®**  
(nepafenac ophthalmic  
suspension) 0.1%

**Deep Performance**