

ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДИСТРОФИЙ СЕТЧАТКИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Клиника Добромед, отделение глазных болезней, Баку, Азербайджан.

Ключевые слова: пигментной ретинит, возрастная макулярная дегенерация, антиоксиданты, генная терапия

Медицина меняется. Открытия в области молекулярной биологии и генетики революционным образом меняют подходы к диагностике и лечению многих заболеваний. С совершенствованием технологий появляются подробные данные об этиологии, патогенезе и возможности разработки новых лекарственных препаратов и методов лечения. Молекулярно-генетическая революция позволила по-новому взглянуть на обширную группу дистрофий сетчатки. Доказано, что многие центральные и периферические ретинальные дистрофии имеют определенную генетическую основу.

ПР – группа фенотипически гетерогенных дистрофий сетчатки, связанных с мутациями более чем 40 различных генов, которые могут иметь различный тип наследования [1]. ВМД в настоящее время считается мультифакторным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, связанным с мутациями в локусах 1q31 и 10q26 [2].

ВМД и ПР имеют схожие патогенетические механизмы, в основе обоих заболеваний лежит медленно прогрессирующий апоптоз фоторецепторов, сопровождающийся потерей клеток пигментного эпителия. Причины запуска апоптоза до сих пор остаются дискуссионными и, вероятно, включают комплекс факторов: генетические и метаболические дефекты, оксидативный стресс, воспаление и другие. Большое внимание уделяется клеточно-специфической экспрессии мутантного белка, который становится причиной дефекта в метаболизме клетки или внутриклеточных сигнальных путях, либо сам является патологическим проапоптотическим стимулом, например в результате неправильного фолдинга или в силу других причин [3].

Терапевтические возможности ретинальных дистрофий на сегодняшний день ограничены. Понимание патогенетических механизмов до сих пор остается сложной задачей, но основные этапы уже определены. В соответствии с этим проводится поиск потенциальных мишеней для лечения болезни. Использование антиоксидантов, витаминов и их комбинаций – одно из самых актуальных направлений в патогенетически ориентированной терапии дистрофий сетчатки. Модуляторы зрительного цикла, нейропротекторы и нейротрофические препараты, антиапоптотические, противовоспалительные и многие другие уже демонстрируют свою эффективность. Перспективными направлениями являются генная терапия, направленная на исправление конкретных мутаций, и трансплантация клеток и тканей, способных заменить погибшие фоторецепторы.

Витамины и антиоксиданты

Важнейшим патогенетическим фактором ВМД и ПР считается оксидативный стресс, который приводит к повреждению и гибели клеток. Сетчатка особенно уязвима для свободных радикалов, так как постоянно подвергается действию ультрафиолетового излучения и является одной из самых метаболически активных тканей. Основные терапевтические мишени для данной группы препаратов: защита клеток сетчатки от окислительного повреждения, метаболическая поддержка фоторецепторов, сохранение целостности капиллярных систем и обеспечение эффективной оксигенации.

Лютеин, изеаксантин, ретинол и бета-каротин, токоферол, дозогексаеновая кислота (ДГК), аскорбиновая кислота и другие витамины и антиоксиданты были оценены на предмет их возможной терапевтической эффективности в лечении ретинальных дегенераций.

Исследование AREDS (The Age-Related Eye Disease Study) было первым крупномасштабным рандомизированным плацебо-контролируемым клиническим исследованием, продемонстрировавшим результаты лечения ВМД витаминами и антиоксидантами. Нутрицевтивная поддержка, по данным этого исследования, на 25% снижает риск прогрессирования промежуточной ВМД до поздней стадии в течение 5 лет.

Риск потери зрения при такой терапии снижается на 19%. AREDS разработаны рекомендации по терапии и профилактике, которые включают употребление следующих витаминов и антиоксидантов: витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ, бета-каротин 15 мг и цинк (оксид цинка) 80 мг и окиси меди 2 мг в сутки [4].

Применение Витамина А (ретинола пальмитата) при пигментном ретините способствует замедлению прогрессирования ретиальной дегенерации (критерии: амплитуда ответов ЭРГ, острота зрения, поле зрения) при наиболее распространенных формах ПР и синдроме Ашера. Витамин Е, наоборот, связан с ухудшением показателей ЭРГ у больных ПР. В настоящее время пациентам с распространенными формами пигментного ретинита старше 18 лет в отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение 15000 МЕ/сут. витамина А [5]. Из-за необходимости приема витамина А в высоких дозах бета-каротин не является адекватной заменой. Пациенты должны быть осведомлены об ожидаемом эффекте и возможных рисках, сопряженных с применением препаратов.

Проанализировано влияние полиненасыщенных жирных кислот на риск прогрессирования ВМД. Доказано, что употребление омега-3 жирных кислот на 38% снижает риск поздней ВМД, так как уменьшает риск оксидативных повреждений ПЭС и фоторецепторов. Применение докозагексаеновой кислоты ДГК, 1200 мг/сут) при ПР замедляет прогрессирование дегенерации сетчатки (критерии: амплитуда ответов ЭРГ, светочувствительность сетчатки, поле зрения) [6]. Следует отметить, что из исследований эффективности витамина А и ДГК при ПР исключены пациенты в возрасте до 18 лет и беременные женщины. Таким образом, для этих подгрупп до сих пор не существует метода лечения с доказанной эффективностью. В исследованиях не сообщается о токсичности, связанной с длительным применением высоких доз витаминов, тем не менее рекомендуется непрерывное диспансерное наблюдение, выполнение лабораторных тестов каждые 6 месяцев. Пациентки должны быть проинформированы, что рекомендуется прекратить лечение, если они планируют беременность ввиду потенциальной тератогенности витамина А.

Недавно закончено многоцентровое рандомизированное исследование AREDS2, направленное на исследование роли каротиноидов лютеина (10 мг/сут.) и зеаксантина (2 мг/сут.), а так же омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты) в профилактике поздних стадий ВМД. Выявлено, что такая терапия снижает риск прогрессирования промежуточной формы ВМД в позднюю на 70% [7]. Применение каротиноидов эффективно и при ПР. Доказано, что прием 12мг/сут. лютеина в комплексе с витамином А замедляет прогрессирование ПР и потерю периферического зрения у некурящих пациентов с ПР [8].

Исследование WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) показало, что употребление фолиевой кислоты (в дозе 2.5 мг/сут), пиридоксина 50 мг/сут) и цианкобаламина (1мг/сут) снижает риск прогрессирования ВМД на 40% [9].

Поиск эффективных антиоксидантов и витаминов продолжается, многообещающие результаты получены при использовании пара-аминобензойной кислоты (ПАБК) при ретиальных дегенерациях. На животной модели ПР (мышь линии rd10) показано, что системное введение ПАБК оказывает стабилизирующее влияние на развитие дегенеративных процессов в сетчатке и способствует выживанию фоторецепторов [10]. ПАБК снижает интенсивность перекисного окисления липидов, предотвращает повреждение фоторецепторов и способствует их выживанию [11]. Строева и соавторы на животной модели ПР (крысы линии Campbell) показали, что ПАБК стимулирует морфогенез дисков наружных сегментов палочек [12]. В клинических исследованиях было установлено, что лекарственный препарат на основе 0.007% раствора ПАБК обладает терапевтическим эффектом при неэкссудативной форме ВМД. При этом происходит повышение биоэлектрической активности макулярной зоны, наружных (палочек, колбочек) и внутренних (биополяры, клетки Мюллера) слоев сетчатки у больных ВМД. Кроме этого, улучшается кровоснабжение оболочек глаза [13]. Таким образом, ПАБК может быть рекомендована в качестве нового лекарственного средства для терапии наследственных дистрофий сетчатки как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии ПР и неэкссудативной формы ВМД.

Такой успех антиоксидантной терапии еще раз подтверждает важность оксидативного стресса в патогенезе ВМД, и дальнейшие исследования направлены на поиск новых, более эффективных препаратов, анализ возможностей комбинированной терапии и подбор оптимальных терапевтических доз.

Модуляторы зрительного цикла

Модуляторы зрительного цикла – это вещества, способные уменьшить образование токсичных продуктов в сетчатке в процессе регенерации 11-цис-ретинола (например, N-ретинилиден-N-ретинилэтанолamina – A2E и липофусцина). Образующиеся во время зрительного цикла токсичные флюорофоры увеличивают уровень оксидативного стресса в сетчатке и считаются важным патогенетическим фактором ВМД и

других ретинальных дегенераций. Ретинол, связывающий белок (РСБ), обладает высоким средством для связывания all-транс-ретинола, и при этом связывании образуется высокоаффинный сайт для транстирети-на (TTR). При связывании с комплексом РСБ-ретинол образуется высокомолекулярный комплекс, который не фильтруется в почках и поэтому длительное время не покидает системный кровоток, без TTR этот комплекс имеет маленькие размеры и быстро удаляется с мочой. N-(4-гидроксифенил) ретинамид вытесняет all-trans-ретинол из РСБ в крови, предотвращает взаимодействие комплекса с TTR. Таким образом, способствует быстрой элиминации ретинол-связывающего белка, снижению сывороточной концентрации ретинола. Это приводит к уменьшению накопления липофусцина и А2Е в клетках ПЭС.

Другой модулятор зрительного цикла 13-цис-ретиноевая кислота ингибирует превращение эфиров all-транс-ретинола (в ретиносоммах) в 11-цис-ретинол и его конверсию в 11-цис-ретиноль с помощью ретинолдегидрогеназы.

All-транс-ретиналамин предотвращает конверсию all-транс-ретинола в 11-цис-ретинол, также снижает накопление липофусцина и А2Е в ПЭС. Эта молекула работает как ингибитор фермента (а не за счет снижения доступности предшественника), препарат должен действовать дольше.

Показано, что применение ингибиторов зрительного цикла на животной модели болезни Штаргарта замедляет темпы накопления липофусцина в клетках ПЭС [14]. Было показано, что использование 9-цис ретинола способствует восстановлению активности палочек на животной модели врожденного амавроза Лебера (Rpe65^{-/-} мыши) [15].

Противовоспалительная терапия

Появляется все больше свидетельств того, что ВМД связана с хроническим воспалением в слое пигментного эпителия, мембране Бруха и хориоиде. Это подтверждается обнаружением активированных компонентов комплемента и других провоспалительных белков в друзах, наличием воспалительной инфильтрации в сетчатке. Механизмы воспаления, провоспалительные каскады и цитокины изучены очень хорошо и перспективны для разработки лекарственных препаратов, влияющих на процесс воспаления.

Сейчас на стадии клинических испытаний находится множество исследований модуляторов каскада комплемента. В целом, эти работы направлены либо на замещение дефектов в системе комплемента (например, CFH у пациентов с мутацией Y402H) либо на подавление избыточной активации каскада (например ROT-4, ингибитор C3-конвертазы).

Во многих исследованиях показана связь полиморфизмов генов комплемент фактора Н (CFH) с высоким риском ВМД. При этих мутациях происходит замена аминокислоты и изменение активности CFH. Замещение белка CFH на его нормальную изоформу должно препятствовать воспалению у пациентов с мутациями гена CFH. Не ясно, будет ли эффективна эта терапия у пациентов с другими мутациями, и такая терапия может потребовать генетического скрининга перед началом лечения. Но, возможно, это весьма перспективный метод лечения, и, восполнив дефицит CFH у пациентов с ВМД, удастся предотвратить развитие болезни. Особенно полезна эта разработка может оказаться для лиц с выявленной генетической предрасположенностью к ВМД, для которых этот препарат будет надежной профилактикой болезни. Рекомбинантная форма человеческого белка CFH в своей «защитной» форме известна как rhCFHr. Этот белок можно вводить внутривенно или интравитреально.

Перспективна разработка ингибиторов компонента C5, что имеет преимущества в том, что блокируется терминальная часть каскада комплемента, в то время как активность предшествующих компонентов остается неизменной. Таким образом, не страдают другие функции каскада – модуляция иммунного ответа, опсонизация, регуляция апоптоза. ARC1905 является анти-C5 аптамером, вводится интравитреально, проводятся исследования его эффективности для экссудативной и неэкссудативной ВМД. Eculizumab – моноклональные антитела, которое блокируют C5 компонент, вводятся внутривенно. Eculizumab одобрен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и находится в фазе 2 клинических испытаний для лечения неэкссудативной ВМД. Блокаторы рецепторов C5a, например, JPE1375, PMX025 будут иметь преимущества, так как воздействуют на рецепторы C5a и препятствуют передаче сигнала внутри клетки, а не полностью блокируют активность C5. Возможно, такие препараты будут иметь меньше побочных эффектов.

Трансплантация клеток и тканей

Проводится множество экспериментальных исследований клеточной и тканевой трансплантации при ретинальных дегенерациях, предпринимаются попытки пересадки фоторецепторов и клеток ПЭС плодов или взрослых животных, а так же всех слоев сетчатки [16]. В большинстве экспериментов было показано, что пересаженные фоторецепторы хорошо выживают в сетчатке, экспрессируют специфические марке-

ры ретинальных клеток. На животных моделях (крысы линии Campbell) было показано восстановление амплитуды ответа ЭРГ после трансплантации, но не отмечалось восстановление зрения, вероятно связанное с неспособностью трансплантата образовать функциональные связи с нейронами хозяина или синаптической невосприимчивостью нейронов сетчатки хозяина [17, 18]. Другим общим недостатком трансплантации является развитие воспаления в результате иммунной реакции к аллогенному трансплантату. Использование аутологичных клеток может снять некоторые ограничения, связанные с трансплантацией фоторецепторов и клеток ПЭС.

Изучаются возможности использования стволовых клеток, как фетальных так и взрослого организма, как ретинальных, так и клеток других тканей. Одно из ключевых преимуществ в том, что стволовые клетки полипотентны, способны дифференцироваться в любой тип клеток, включая нервные клетки сетчатки, которые могут заменить потерянные фоторецепторы [19]. Предыдущие исследования показали, что стволовые клетки хорошо интегрируются в сетчатку и могут дифференцироваться в клетки Мюллера, амакриновые, биполярные, горизонтальные, фоторецепторы и глиальные клетки сетчатки взрослых мышей. После трансплантации фетальных стволовых клеток были отмечены как субъективные, так и объективные улучшения зрения у больных ПР. Пересаженные субретинально клетки выживают в течение года без развития воспалительной реакции и отторжения [19]. Фетальные стволовые клетки способны производить трофические вещества, что позволяет образовываться нейрональным связям. Возможно, положительный эффект от трансплантации объясняется в том числе и выработкой нейротрофических факторов, способствующих выживанию клеток. Опубликованы результаты гистологических исследований, подтверждающие формирование новых синаптических связей после трансплантации фетальных стволовых клеток взрослым крысам. Эмбриональные стволовые клетки имеют большую иммунологическую толерантность, снижая вероятность отторжения и устраняя необходимость в иммуносупрессивной терапии. Эмбриональные стволовые клетки более устойчивы к гипоксии и лучше выживают при трансплантации, в отличие от клеток взрослого организма.

В настоящее время после достигнутых успехов на животных моделях ведутся исследования эффективности трансплантации клеток пациентам с различными формами ретинальных дистрофий [20].

Нейротрофические факторы

Нейротрофические факторы предотвращают повреждение фоторецепторов на животных моделях ВМД, глаукомы и пигментного ретинита. Вероятно, нейротрофические факторы действуют как факторы выживания для клеток ПЭС и фоторецепторов, выступают в роли супрессоров апоптоза, стимулируют клеточный рост и пролиферацию.

Выявлены факторы, которые являются наиболее значимыми для клеток ПЭС и фоторецепторов. Это фактор роста фибробластов (bFGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), фактор пигментного эпителия (PEDF) и интерлейкин-1. Некоторые из этих молекул могут синтезироваться клетками самой сетчатки. ПЭС и сетчатка, например, могут продуцировать FGF, а сетчатка – CNTF. Белки теплового шока могут также способствовать выживанию клеток сетчатки при ВМД, ишемии, пигментном ретините [21].

Интравитреальные инъекции bFGF на животной модели ПР замедляют темпы дегенерации сетчатки в течение 2 месяцев после однократной инъекции [22]. Интересно, что использование агонистов альфа-2-адренорецепторов, например бримонидина, защищает фоторецепторы от повреждения ультрафиолетом, вероятно, из-за специфической индукции синтеза bFGF в фоторецепторах. Показано, что CNTF предотвращает гибель фоторецепторов в животных моделях пигментного ретинита [23].

Эффективность этих препаратов зависит от методов их доставки. Нейротрофические факторы – это нестабильные молекулы, поэтому возникают трудности с их доставкой к фоторецепторам. Использование инкапсулированных клеточных технологий и генной терапии в данном случае является более предпочтительным, чем интравитреальные инъекции. Показано, что наилучший терапевтический эффект наблюдается при использовании интравитреальных имплантов, выделяющих нейротрофические факторы. Такая методика уже апробирована для CNTF (интравитреальная пористая капсула длительного высвобождения). При применении данной формы CNTF показано улучшение остроты зрения у пациентов с географической атрофией и увеличение толщины сетчатки по данным оптической когерентной томографии [24].

Факторы роста могут иметь серьезные побочные эффекты, такие как развитие неоваскуляризации, катаракты или токсическое действие. Например, применение CNTF способствует сохранению фоторецепторов в экспериментах на нескольких животных моделях, но приводит к снижению амплитуды ЭРГ вследствие

необъяснимого токсического эффекта. Тем не менее, применение инкапсулированных клеточных технологий, имплантированных высвобождающих CNTF у пациентов с ПР в настоящее время уже в I фазе клинических исследований [24].

Другой проблемой в лечении ПР является гибель колбочек после потери палочковых фоторецепторов. Возможно, это связано с выходом проапоптотических стимулов в сетчатку при гибели палочек или отсутствием факторов роста, производимых в норме этими клетками. Последнее предположение было подтверждено открытием таких факторов, вырабатываемых палочками, которые необходимы для выживания колбочковых фоторецепторов (Rod-derived cone viability factor – RdCVF). RdCVF представляет собой более короткую форму тиреоредоксиноподобного белка, который значительно замедляет гибель колбочек на животной модели ПР – мышцах линии rd10. Ведутся дальнейшие исследования эффективности этого фактора при других формах ПР [25]. Таким образом, при типичном ПР гибель палочек обусловлена экспрессией мутантного белка, а гибель колбочек происходит вторично из-за отсутствия необходимых стимулирующих факторов, и поставка в сетчатку данных факторов может защитить колбочки от вторичной дегенерации.

Использование антиапоптотических факторов.

Апоптоз является общим патогенетическим механизмом ретинальных дегенераций, хотя проапоптотические сигналы могут быть очень разными. Многие из молекулярных патогенетических путей включают активацию каспазного каскада и митохондриального пути с участием белков семейства Bcl-2. Проапоптотические белки Bcl-2 экспрессируются в сетчатке и вероятно играют ключевую роль в патогенезе ретинальных дистрофий, независимо от первичного генетического дефекта. Таким образом, Bcl-2 является привлекательной мишенью для антиапоптотической терапии, может иметь огромный потенциал в лечении различных форм дистрофий сетчатки. На животных моделях была показана эффективность применения антиапоптотической генной терапии Bcl-2, а так же ингибиторов каспазы-3, ключевого компонента проапоптотического каспазного каскада. В обоих случаях было показано замедление темпов гибели фоторецепторов [26, 27].

Генная терапия

В настоящее время генная терапия является перспективным направлением в лечении наследственных ретинальных дегенераций в связи с развитием методов генотипирования и определения ключевых генов и их продуктов, являющихся этиологическими факторами болезни.

Генная терапия – это процесс замены или выключения мутантного гена, лежащего в основе болезни и восстановление нормальной функции белка. Для наследственных заболеваний, существует несколько способов замены или корректировки аномальных генов: (1) инсерция нормального гена в геном с помощью носителя «вектора» с целью заменить мутантные гены (2) использование рибозимов и (3) использование интерферирующих РНК для выключения мутантных генов.

Стратегия генной терапии является относительно простой для ретинальных дегенераций, связанных с потерей функции какого-либо гена (как правило, рецессивные формы заболевания). В этом случае доставка в соответствующие клетки (фоторецепторы или ПЭС) ДНК, содержащей нормальную копию гена позволит восстановить экспрессию необходимого белка и избежать гибели клеток.

Более сложного подхода требуют доминантные формы дистрофий, в которых необходимо добиться снижения экспрессии мутантного гена. В таком случае возможно применение рибозимов или малых интерферирующих РНК. Рибозимы могут быть предназначены для расщепления мутантных молекул мРНК и предотвращения трансляции мутантного гена. Рибозимы не могут элиминировать все мутантные мРНК, и достигнутой активности достаточно для сохранения зрения в животной модели аутосомно-доминантного ПР (собаки) [28]. РНК-интерференция работает похожим образом, специфически связываясь и блокируя аберрантные РНК.

В течение последних 10 лет исследования эффективности генной терапии были проведены на различных животных моделях ретинальных дегенераций. Хотя все исследования показали уменьшение гибели фоторецепторов, ни одному не удалось предотвратить прогрессирование болезни. Возможно, это связано с неадекватным уровнем достигнутой экспрессии терапевтического гена или недостаточным числом трансформированных фоторецепторов. Наиболее успешные исследования были проведены на животных моделях врожденного амавроза Лебера (Briarddog), которым выполнялись субретинальные инъекции аденоассоциированного вектора с ДНК гена RPE65. Однократная инъекция позволила восстановить зрение у животных в возрасте 4 месяцев, и в течение последующих 5 лет наблюдения зрение сохранялось стабильным [29, 30].

Проводятся испытания генной терапии на малых группах пациентов с врожденным амаврозом Лебера. Используется рекомбинантный аденоассоциированный вирусный вектор, несущий ДНК гена RPE65, вводимый субретинально однократно. Получены воодушевляющие результаты, свидетельствующие об улучшении функциональной активности сетчатки [31]. Тем не менее, такие вопросы как долгосрочная эффективность и безопасность, иммунный ответ, и побочные эффекты все еще остаются открытыми.

Разрабатывается генная терапия, направленная на сайленсинг ВМД-связанных генов, выключив эти гены можно значительно снизить риск прогрессирования ВМД для этих пациентов [32]. На животных моделях проведено исследование по доставке аденовирусного вектора с ДНК гена CFH, которое показало себя прекрасным методом терапии [33]. Однако терапия короткими интерферирующими РНК может иметь побочные эффекты.

Заклучение

Главное преимущество разработки патогенетически-ориентированной лекарственной терапии – это возможность создания комбинированной терапии, которая будет влиять на несколько аспектов патогенеза и обладать синергичным действием. Возможно, с пониманием патогенеза наследственных ретинальных дегенераций будет разработано еще множество фармакологических агентов для лечения и замедления прогрессирования болезни. Эпоха патогенетически ориентированной лекарственной терапии началась, и для каждой стадии и для каждого этапа патогенеза будет создано специфическое лечение. Потенциал для разработки новой терапии весьма велик. Это позволит остановить прогрессирование болезни, предотвратить поздние стадии и осложнения, и, возможно, даже восстановить зрительные функции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jin Z.B., Mandai M., Yokota T. et al. Identifying pathogenic genetic background of simplex or multiplex retinitis pigmentosa patients: a large scale mutation screening study // *J. Med. Genet.*, 2008, v.45, p.465-472.
2. Weeks D.E., Conley Y.P., Tsai H.J. et al. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions // *Am. J. Hum Genet.*, 2004, v.75, p.174-189.
3. Cottet S., Schorderet D.F. Mechanisms of apoptosis in retinitis pigmentosa // *Curr.Mol. Med.*, 2009, v.9, p.375-83.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss // AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.*, 2001, v.119, p.1417-36. Erratum in: *Arch Ophthalmol.*, 2008, v.126, p.1251.
5. Gamel J.W., Barr C.C. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa // *Arch. Ophthalmol.*, 1993, v.111, p.1462-1463.
6. Chong E.W., Kreis A.J., Wong T.Y. et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Ophthalmol.*, 2008, v.126, p.826-833.
7. Ma L., Dou H.L., Wu Y.Q. et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Nutr.*, 2012, v.107, p.350-359.
8. Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A. et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A // *Arch. Ophthalmol.*, 2010, v.128, p.403-411.
9. Christen W.G., Glynn R.J., Chew E.Y. et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study // *Arch. Intern. Med.*, 2009, v.169, p.335-41.
10. Galbinur T., Obolensky A., Berenshtein E. et al. Effect of para-aminobenzoic acid on the course of retinal degeneration in the rd10 mouse // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2009, v.25, p.475-482.
11. Акберова С.И., Строева О.Г., Магомедов Н.М. и др. Сравнительная оценка антиоксидантной активности парааминобензойной кислоты и эмоксипина в сетчатке // *Вестн. офтальмол.*, 1998, №6, с.39-34.

12. Строева О.Г., Поплинская В.А., Хорошилова-Маслова И.П. и др. Стимуляция образования мембранных дисков наружных сегментов фоторецепторных клеток сетчатки у крыс с помощью парааминобензойной кислоты // ДАН-СССР, 1990, т.314, №2, с.483-487.
13. Акберова С.И., Рябцева А.А., Галбинур П.И. и др. Определение эффективности лекарственного препарата Актипол® в комплексном лечении возрастной макулярной дистрофии // Рефракционная хирургия и офтальмология, 2004, №4, с.54-56.
14. Radu R.A., Mata N.L., Bagla A. et al. Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2004, v.101, p.5928-5933.
15. Van Hooser J.P., Aleman T.S., He Y-G. et al. Rapid restoration of visual pigment and function with oral retinoid in a mouse model of childhood blindness // Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2000, v.97, p.8623-8628.
16. Radtke N.D., Seiler M.J., Aramant R.B. et al. Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients // Am. J. Ophthalmol., 2002, v.133, p.544-550.
17. Pinilla I., Cuenca N., Sauvé Y. et al. Preservation of outer retina and its synaptic connectivity following subretinal injections of human RPE cells in the Royal College of Surgeons rat // Exp. Eye Res., 2007, v.85, p.381-392.
18. Тахчиди Х.П., Гаврилова Н.А., Комова О.Ю. и др. Влияние стволовых/прогениторных клеток на функциональное состояние и степень выраженности дегенеративных изменений сетчатки у крыс линии Campbell // Офтальмохирургия, 2010, №3, с.33-38.
19. Wang N.K., Tosi J., Kasanuki J.M. et al. Transplantation of reprogrammed embryonic stem cells improves visual function in a mouse model for retinitis pigmentosa // Transplantation, 2010, v.89, p.911-919.
20. Siqueira R.C., Messias A., Voltarelli J.C. et al. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial // Retina, 2011, v.31, p.1207-1214.
21. Yu D.Y., Cringle S., Valter K. et al. Photoreceptor death, trophic factor expression, retinal oxygen status, and photoreceptor function in the P23H rat // Invest. Ophthalmol. Vis Sci., 2004, v.45, p.2013-2019.
22. Miyazaki M., Ikeda Y., Yonemitsu Y. et al. Synergistic neuroprotective effect via simian lentiviral vector-mediated simultaneous gene transfer of human pigment epithelium-derived factor and human fibroblast growth factor-2 in rodent models of retinitis pigmentosa // J. Gene Med., 2008, v.10, p.1273-1281.
23. Talcott K.E., Ratnam K., Sundquist S.M. et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment // Invest. Ophthalmol. Vis Sci., 2011, v.52, p.2219-2226.
24. Zhang K., Hopkins J.J., Heier J.S. et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2011, v.108, p.6241-6245.
25. Yang Y., Mohand-Said S., Danan A. et al. Functional cone rescue by RdCVF protein in a dominant model of retinitis pigmentosa // Mol. Ther., 2009, v.17, p.787-795.
26. Bennett J., Zeng Y., Bajwa R. et al. Adenovirus-mediated delivery of rhodopsin-promoted bcl-2 results in a delay in photoreceptor cell death in the rd/rd mouse // Gene Ther., 1998, v.5, p.1156-1164.
27. Liu C., Li Y., Peng M. et al. Activation of caspase-3 in the retina of transgenic rats with the rhodopsin mutation s344ter during photoreceptor degeneration // J. Neurosci., 1999, v.19, p.4778-4785.
28. Petrs-Silva H., Yasumura D., Matthes M.T. et al. Suppression of rds expression by siRNA and gene replacement strategies for gene therapy using rAAV vector // Adv. Exp Med Biol., 2012, v.723, p.215-223.
29. Acland G.M., Aguirre G.D., Ray J. et al. Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness // Mol. Ther., 2005, v.12, p.1072-1082.
30. Weber M., Rabinowitz J., Provost N. et al. Recombinant adeno-associated virus serotype 4 mediates unique and exclusive long-term transduction of retinal pigmented epithelium in rat, dog, and nonhuman primate after subretinal delivery // Mol. Ther., 2003, v.7, p.774-781.
31. Jacobson S.G., Cideciyan A.V., Ratnakaram R. et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years // Arch. Ophthalmol., 2012, v.130, p.9-24.
32. Nguyen Q.D., Schachar R.A., Nduaka C.I. et al. Phase I dose-escalation study of a siRNA targeting the RTP801 gene in age-related macular degeneration patients // Eye, 2012, v.26, p.1099-1105.

33. Zarbin M.A., Rosenfeld P.J. Pathway-based therapies for age-related macular degeneration: an integrated survey of emerging treatment alternatives // *Retina*, 2010, v.30, p.1350-1367.

Qəlbınur T.P.

İRSİ TOR QIŞA DİSTROFİYALARIN MÜALİCƏSİ: DÜNƏN, BU GÜN, SABAH (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

Dobromed klinikası, göz xəstəlikləri şöbəsi, Bakı şəh., Azərbaycan

Açar sözlər: *piqmentli retinit, yaşla əlaqədar makulyar degenerasiya, antioksidantlar, qeneoloji terapiya*

XÜLASƏ

Ədəbiyyat icmalında bütün dünyada bərpa olunmayan korluğun aparıcı səbəbləri olan tor qişanın irsi distrofiyalarının ən geniş yayılmış formalarının – piqmentli retinitin və yaşla əlaqədar makulyar degenerasiyanın, müalicəsi tədqim edilib.

Galbinur T.P.

THE TREATMENT OF HEREDITARY RETINAL DYSTROPHIES: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW (LITERATURE REVIEW)

The Dobromed clinic, eye disease department, Azerbaijan, Baku.

Key words: *retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, antioxidants, genetic therapy*

SUMMARY

In review we presented data of various treatments of the most common form of inherited retinal dystrophies – retinitis pigmentosa (PR), and age-related macular degeneration (AMD), which are the leading cause of irreversible blindness worldwide.

Для корреспонденции:

Гальбинур Турал Паша оглы, канд. мед. наук, витреоретинальной хирург.

Телефон: +99450 310 11 55

E-mail: tgalbinur@gmail.com