

UOT: 617.735 007.23

Şahbazova N.Ə, Mirağayeva F.E.

**YAŞLA BAĞLI MAKULYAR DEGENERASİYANIN QURU FORMASININ MÜALİCƏ PRİNSİPLƏRİ: ƏN YENİ NAİLİYYƏTLƏR (ƏDƏBİYYAT İCMALI)***Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., AZ1114, Cavadxan küç., 32/15***XÜLASƏ**

Mövcud məlumatlar göstərir ki, yaşla bağlı makulyar degenerasiyanın (YMD) risk profili əsasən xəstənin ahıl yaşı, qeyri-sağlam həyat tərzini (siqaret çəkmə və spirtli içkilərin qəbulu), YMD-nın ailə tarixi, yumşaq druzlar və tor qişanın pigment epitelisinin anomaliyalarına əsaslanır. Son onillikdə əsas həssaslıq geninin müəyyən edilməsi xəstəliyin patogenezinə iltihabın və oksidləşdirici stressin roluna dair yeni anlayışlar açdı və nəticədə yeni terapevtik yanaşmaların inkişafı üçün əsas mexaniki yolları müəyyən etdi.

Atrofik YMD-nın qarşısının alınması sink və antioksidantlar kimi qida əlavələri ilə nəzarət edilir, lakin YMD-nın yaş formasının müalicəsi xoroidal neovaskulyar membranlara təsir etməklə əlaqəlandırılır. Anti-VEGF preparatlarında irəliləyişlər YMD yaş forması olan pasiyentlərin müalicəsinə yanaşmanı dəyişdi. Bu irəliləyişlər daha uğurlu nəticələrlə yekunlaşmışdır. Bu xəstəliyin hər iki forması üçün yeni terapevtik üsulların müəyyən edilməsi və qiymətləndirilməsi istiqamətində elmi tədqiqatlar davam etməkdədir.

**Açar sözlər:** *yaşla bağlı makulodegenerasiya, subretinal neovaskulyar membran, coğrafiq atrofiya*

Шахбазова Н.А., Мирагаева Ф.Е.

**ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СУХОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ: ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****РЕЗЮМЕ**

Имеющиеся данные показывают, что профиль риска возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в основном связан с пожилым возрастом пациента, нездоровым образом жизни (курение и употребление алкоголя), семейным анамнезом ВМД, мягких друзах и аномалиях пигментного эпителия сетчатки. За последнее десятилетие идентификация ключевого гена позволила по-новому взглянуть на роль воспаления и окислительного стресса в патогенезе заболевания и, в конечном итоге, определить ключевые механистические пути для разработки новых терапевтических подходов.

Профилактика атрофической ВМД контролируется пищевыми добавками (цинк и антиоксиданты), однако лечение влажной ВМД связано воздействием на хороидальные неоваскулярные мембраны. Достижения в области анти-VEGF-препаратов изменили подход к лечению пациентов с влажной формой ВМД. Эти достижения привели к более успешным результатам. Продолжаются научные исследования по определению и оценке новых методов лечения обеих форм заболевания.

**Ключевые слова:** *возрастная макулодистрофия, субретинальная неоваскулярная мембрана, географическая атрофия*

Shahbazova N.A, Miragayeva F.E.

## PRINCIPLES OF THE TREATMENT OF THE DRY FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: LATEST ACHIEVEMENTS (LITERATURE REVIEW)

## SUMMARY

Available evidence shows the risk profile of AMD is mainly based on the advanced age of the patient, unhealthy lifestyle habits (smoking and alcohol consumption), family history of AMD, soft drusen and RPE abnormalities. Over the past decade, the identification of key susceptibility gene has opened up new insights into the role of inflammation and oxidative stress in disease pathogenesis and has ultimately identified key mechanistic pathways for the development of new therapeutic approaches.

Prevention of atrophic AMD is closely monitored with nutritional supplements such as zinc and antioxidants, however, treatment of wet AMD is based on targeting choroidal neovascular membranes. Advances in anti-VEGF drugs have changed the approach to the treatment of patients with wet AMD. These advances have resulted in more successful outcomes. Scientific researches are ongoing in determining and evaluating new therapeutic methods for both forms of this disease.

**Key words:** *age-related macular degeneration, subretinal neovascular membrane, geographic atrophy*

Yaşla bağlı makula degenerasiyası (YMD) geniş şəkildə öyrənilmiş xəstəlikdir. Hal-hazırda 60 yaşdan yuxarı xəstələr arasında görmə qabiliyyətinin itirilməsinin əsas səbəblərindən biri hesab olunur. 2040-ci ilə qədər bütün dünyada YMD olan insanların sayı 288 milyona çatacağı gözlənilir. Erkən YMD əlamətlərinə druzların meydana gəlməsi, makulada pigmentar dəyişikliklər, yüngül və orta dərəcədə görmə itkisi aiddir [1].

YMD-nin iki əsas forması var: "quru" və ya atrofik, "yaş" Subretinal Novaskulyar Membranın (SNM) əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunan forma. Quru YMD ən çox yayılan forma olub, bütün YMD hallarının 70-90%-ni təşkil edir [1]. Retina pigment epitelinin yavaş irəliləyən disfunksiyası, fotoreseptor qatının pözulması və retinal degenerasiyası ilə xarakterizə olunur [1, 2]. "Yaş" və ya neovaskulyar forma daha az rast gəlinir, amma YMD-ə bağlı görmə qabiliyyətinin itirilməsinin 90%-nə səbəb olur. İntraretinal və ya subretinal sızıntı, qansızma və RPE qopmadan başqa, xoroidal neovaskulyarizasiya ilə xarakterizə olunur [1,2]. Quru formanın terminal mərhələsində SNM əmələ gələ bilər, SNM-lı xəstələrdə isə bir neçə il sonra müəyyən dərəcədə xorioretinal atrofiya və subretinal fibroz rast gəlinə bilər [3].

**Patogenezi**

YMD-nin patogenezi hələ də öyrənilən mürəkkəb multifaktorial xəstəlikdir. Onun patogenezinə genetik, oksidləşdirici stress, ətraf mühit, iltihabi və işemik faktorlar da daxil olmaqla bir neçə faktorun iştirak etdiyi güman edilir. Druzların olması YMD-nin əvvəlki mərhələlərinin əlaməti hesab olunur ki, bu da böyüyə, birləşə və druzenoid tor qişanın pigmentli epitelisinin (TQPE) qopmalarına çevrilə bilər [4-10]. Bu, Bruch membranı ilə RPE arasında qarşılıqlı əlaqənin pözulmasına səbəb olur, RPE funksiyasına maneə törədir, o cümlədən fotoreseptor qalıqlarının Bruch membranından xoriokapilyarlara daşmaq, lipofussin və digər əlaqəli məhsulların yığılmasını daha da asanlaşdırır [11]. Druzlar – YMD-nin inkişafında əsas rol oynayan faktorlar komplement sisteminin komponentləri (və lipofusinin əlaqəli məhsulları) daxil olmaqla bir neçə proinflamatuar faktoru əhatə edir [12]. Bir sıra tədqiqatlar göstərir ki, komplement yolunun aktivləşməsi və nəticədə membran atak kompleksi (MAC) xoriokapilyarların itkisində, YMD və Coğrafi Atrofiya (CA)-nın inkişafında əsas rol oynayır [13-15]. Bir çox digər genlərdəki polimorfizmlər, komplement kaskadında iştirak edən genlər də daxil olmaqla, YMD-nin inkişaf riskinin artması ilə əlaqələndirilmişdir [16].

**Risk faktorları**

YMD-nı yaradan əsas səbəb yaşdır [17]. 25-50 yaşdan kiçik insanlarda nadir olsa da, 65-74 yaş arası şəxslərlə müqaisədə 75 yaşdan yuxarı pasiyentlərdə YMD-nın inkişaf riski üç dəfədən çox artır [18, 19]. ABŞ-da YMD 85 yaşdan yuxarı insanların 30%-da aşkar edilir [18].

113,780 nəfərin iştirak etdiyi 18 prospektiv və kəsişmə tədqiqatı və altı nəzarət tədqiqatı daxil olmaqla sistemik bir araşdırma YMD üçün güclü risk faktorlarını müəyyən etdi – yaş (> 60 yaş), siqaret çəkmə, keçirilmiş katarakta əməliyyatı və irsiyyət (ailə tarixi). Eyni zamanda artan bədən kütləsi indeksi, əvvəlki ürək-damar xəstəlikləri, hipertoniya – orta risk faktorları olduğu müəyyən edilmişdir.

**Ailə tarixi və genetika**

YMD ən çox Qafqazlılarda, ardınca İspanlar və Asiyalılarda ən aşağı nisbətə Afrikalı Amerikalılarda rast gəlinir [20]. Adətən multifaktorial xarakter daşıyan YMD-nın müsbət ailə tarixçəsi olan şəxslərdə risk artır [21].

Bu günə qədər YMD ilə əlaqəli 52 gen variantı daxil olmaqla 34 genetik lokus müəyyən edilmişdir [22]. 29 geniş genom skrining yanaşmalarından istifadə edərək, müxtəlif xromosomlarda, o cümlədən – 1, 6 və 10 xromosomlarında gen variantlarının bir neçə dəsti müəyyən edilmişdir [23,24]. Bu səbəbkar genlər immun cavabı, iltihabi prosesləri və retina homeostazını idarə etməkdə rol oynayır və YMD olan şəxslərdə bu reaksiyaların disfunksiyasının dərəcəsini həmin lokuslarda aşkar edilən dəyişikliklərlə əlaqələndirilir [25,26].

Hiperhomosisteinemiya – damarların zədələnməsində rol oynayır və eyni zamanda YMD-nın inkişaf risk faktorudur. B12 vitamini və fol turşusu qanda homosistein konsentrasiyasını azaldır və WAFACS araşdırmasına görə YMD inkişaf riskini 35-40% azalda bilər.

Yaşlanma prosesində amiloid β müxtəlif toxumalarda (Altsheymer xəstəliyi zamanı, beyində senil plaklarda və YMD druzlarında) toplanır. Bəzi epidemioloji tədqiqatlarda göstərilir ki, D vitamininin önləyici rolu iltihabi azaldaraq, qocalan gözlərdə cavanlaşdırıcı təsir mexanizmi amiloid β maddəsinin toplanmasını yavaşlatmaqdır. Buna görə yaşlılarda D vitamin hipovitaminozu potensial YMD risk faktoru olduğu nəzərə alınmalıdır [27-30].

**Müalicə**

Yaş formanın müalicəsində anti-angiogenik preparatların rolu böyükdür. Retinada vaskulyar endotelial böyümə faktorunu (VEGF) blokada edərək, dolay yolla anti-angiogenezi təmin edən 3 əsas preparat günümüzdə geniş istifadə olunur: Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab.

Quru forma üçün hər hansı təsdiqlənmiş müalicə forması yoxdur. İndiyə qədərki tədqiqatların çoxu bu problemin həllini tapmağa çalışır. Genetik meyillilik, ətraf mühit amilləri və normal qocalma prosesi arasındakı qarşılıqlı əlaqə xəstəliyin etioloji mexanizmlərinin bir qismini əhatə edir. Sonuncunun daha çox öyrənilməsi YMD-nın həm “yaş”, həm də “quru” forması üçün daha yaxşı müalicə metodlarının seçilməsinə yol verəcəkdir.

Hal-hazırda dünyada YMD üzərində müalicə 3 məqsədlə aparılır: profilaktik müalicə, xəstəliyin inkişafının inhibisiyası və görmənin bərpası.

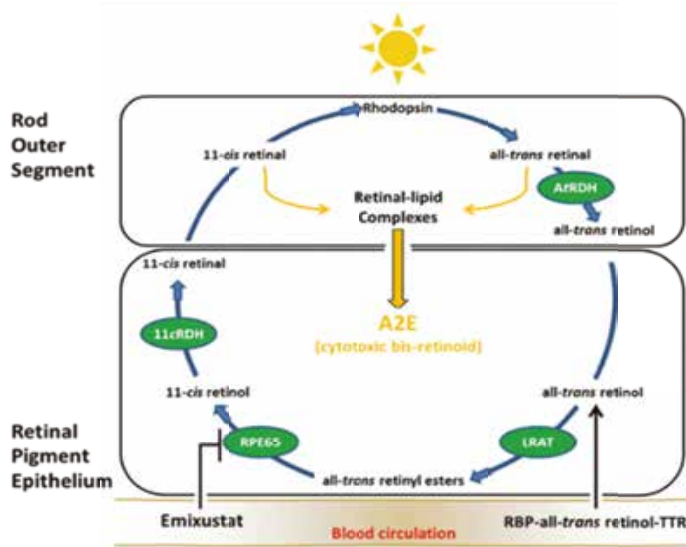
**Qida əlavələri və antioksidant terapiya**

Yaşla bağlı Göz Xəstəlikləri Tədqiqatları (Age-Related Eye Disease Studies) göstərmişdir ki, C vitamininin (500 mq), E vitamininin (400 Uİ) kombinasiyasının, beta-karotinin (15 mg), zink-oksidin (80 mg) və mis-oksidin (2 mg) oral qəbulu pasiyentin ən azı bir gözündə orta və ya ağır dərəcəli, növbəti 5 ildə isə digər gözündə YMD-nın inkişafını 25% azaldır [31].

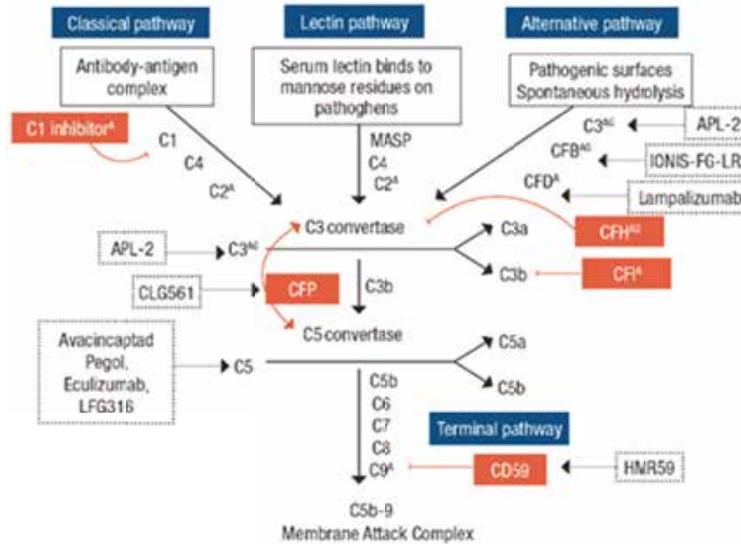
Uzun zəncirli omeqa-3 yağ turşularının qəbulu oksidləşdirici, iltihabi YMD retinal zədələnməsinin qarşısını almaqda faydalı ola bilər. ALIENOR Araşdırmasında YMD-nın gec mərhələləri ilə plazma omeqa-3PUFA arasında tərs əlaqə müşahidə edilmişdir [32-36].

Zeaksantin və Luteinin, iki makula karotenoid pigmentinin, lipofussinın fotooksidləşməsinin qarşısını aldığına ehtimal edilir. Həmçinin onlar qoruyucu və önləyici rol oynaya bilərlər. Bu da uzun müddət istifadədə və miqdarı 10 mq aşağı olmamaq şərti ilə özünü doğrulda bilər [37-39].

Retina Pigment Epiteli (RPE) apolipoprotein B-lipoproteinini ifraz edir, druzlar şəklində toplanır və nəticədə lipid divarı əmələ gəlir. Bu lezyonlarının tərkib hissələri reaktiv oksigen növləri ilə reaksiya verir və neovaskulyarizasiyaya səbəb olan proinflamatuar peroksidləşmiş lipidlər əmələ gətirir [40].



Şək.1.



Şək.2.

**Vizual dövrə modulyatorları** – fototransduksiya kaskadındakı fermentləri hədəf alan dərmanlardır. Fotoreseptorlarda gedən reaksiyalar metabolik tullantıların və iltihabi məhsulların artmasıyla özünü bürüzə verir. Bu əlavə məhsulların yığılması coğrafi atrofiyanın inkişafına, iltihabın artmasına səbəb ola bilər. Vizual dövrə modulyasiyası bu prosesi yumşalda və iltihabı ya da coğrafi atrofiyanın yaranma riskini azalda bilər. Bu preparatların oral istifadəsi cəlbədicə olsa da, Vizual dövrə modulyasiyasının bir nəticəsi də qaranlığa adaptasiya və zəif işıqda görmənin adaptasiyasına mənfi təsir göstərə bilər [41].

*Neyroprotektor preparatlar* – preklinik tədqiqatlarda müsbət nəticələr verən başqa bir yoldur. Əgər mümkün olarsa, bu, apoptozun azalmasına səbəb ola bilər və nəticədə YMD-də coğrafi atrofiya (CA)-nın inkişafını dayandıra bilər. Bu dərmanlara taurodeoksixolik turşu (TUDCA) [42-44], dopaminlə əlaqəli müalicələr [45] və silyar neyrotrofik faktor (CNTF) [46] kimi böyümə faktorları antiapoptotik agentlər daxildir.

Brimonidin tartrat (Brimo DDS) – qlaukoma müalicəsi üçün tez-tez istifadə olunan preparatdır və quru YMD üçün potensial terapiya kimi qiymətləndirilir. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar sistemli şəkildə tətbiq olunduqda neyroprotektiv xüsusiyyətləri olduğunu göstərmişdir, lakin indiyə qədər insanlar üzərində klinik sınaqlar aparılmayıb.

Mikroqliyaların (mərkəzi sinir sistemində (MSS) və retinada rezident immun hüceyrələri) və makrofaqların zədələnmiş RPE-lərin yerinə cəlb edilməsinin modulyasiyası da YMD müalicəsi üçün potensial hədəfdir. Mikroqliya və makrofaqlarda tapılan CX3CR1 xemokin reseptorunda polimorfizmlər YMD riskinin artması ilə əlaqələndirilmişdir.

### **Komplementin inhibə edilməsi**

Komplement sisteminin də coğrafi atrofiyanın patogenezinə rol oynadığı sübut edilmişdir. Komplement sistemi immun sistemin vacib komponentidir, o, üç biokimyəvi yoldan ibarətdir: klassik, lektin və alternativ. Hər üçü C3-ün (ən çox olan komplement zülalı) C3a, C3b, C5a kimi aktivasiya məhsullarına parçalanması, membran atak kompleksinin (MAC  $\frac{1}{4}$  C5b-9) əmələ gəlməsi və hüceyrə məhvi ilə nəticələnir [6]. Peqsetakoplan (APL-2, Apellis Pharmaceuticals, Waltham, Massachusetts, ABŞ) C3-ü selektiv şəkildə inhibə edən, hər üç komplement yolunu effektiv şəkildə aşağı salan sintetik molekuldur. APL-2 beynəlxalq miqyasda 43 klinikada 246 xəstəni əhatə edən 2-ci faza sınağında (FILLY) qiymətləndirilmişdir. Ümumi müalicə müddəti 1 il, sonra isə 6 aylıq müşahidə dövrü olmuşdur. Bir illik müalicənin birincili effektivliyinin nəticəsi fundus autoflüoressensiyada coğrafi atrofiya sahəsinin orta dəyişikliyi olmuşdur. İkinci dərəcəli nəticələr isə gormə itiliyinin maksimum korreksiyası ilə (BCVA) olan dəyişiklik və eksudativ YMD-ya çevrilmə faizi daxil olmuşdur. Bir ildə hər ay intravitreal APL-2 qəbul edən xəstələrdə coğrafi atrofiya ocağının böyümə sürəti kontrol qrupla müqayisədə 29% aşağı olmuşdur. Preparatın təsiri müalicənin ikinci 6 ayında daha çox nəzərə çarpmış, bu müddət ərzində 2 (2,3%) iştirakçıda fəsadlaşma (endofalmit) müəyyən edilmişdir. APL-2 ilə müalicə olunan gözlərdə (20,9%) nəzarət qrupu ilə müqayisədə eksudasiyanın artması müşahidə edilmişdir. Digər gözdə xoroidal neovaskulyarizasiyaya (CNV) meyli olan pasiyentlər arasında 1-ci qrupda 36 xəstədən 13-də (36.1%), nəzarət qrupunda isə heç birində eksudativ YMD inkişaf etməmişdir. Digər gözlərdə CNV keçmiş olmayanlar üçün eksudativ YMD APL-2 qrupunda müvafiq olaraq 50 xəstədən 5-ində (10,0%) , kontrol qrupda 52 xəstədən 1-də (1,9%) inkişaf etmişdir. Faza III sınaqlar hazırda davam edir. İki sınaq dörd tədqiqat ibarət beynəlxalq miqyasda 600 xəstəni əhatə edəcək: APL-2 – 24 ay ərzində ayda 15 mq və iki müvafiq nəzarət qrupu ilə həyata keçiriləcək.

C5 inhibitoru olan, Avacincaptad pegol (Zimura, Iveric Bio, Nyu-York, Nyu-York, ABŞ) təsadüfi seçilmiş faza 2b klinik sınaqları, coğrafi atrofiya dərəcəsini azaldan ilk hədəf nöqtəsinə çatdı. Tezliklə 3-cü mərhələ başlayacaq.

### **Gen terapiyası**

Xəstəliyin inkişaf prosesini dayandırmaq və ya geri qaytarmaq üçün çatışmayan və ya fəaliyyət göstərməyən zülalı əvəz etmək üçün nəzərdə tutulmuşdur. Bir orqan olaraq göz – kiçik, şəffaf və cüt (nəzarətə uyğun digər göz) orqan olduğu üçün gen terapiyasına xüsusilə uyğundur. Gözün kiçik ölçüsü müalicə üçün daha az genetik vektor tələb edir və qapalı orqan kimi terapevtik agentin sistemli yayılmasını məhdudlaşdırır [28]. Şəffaf bir orqan olaraq, göz terapiyasının dəqiq məqsədə çatdırılması və bir çox qeyri-invaziv metodlarla müayinə və skrining nəticələri izləməyə imkanı verir. Gen terapiyasının birdəfəlik tətbiqi xəstənin uyğunluğu baxımından əlverişlidir. Optimal viral vektorun seçilməsi klonlaşdırma qabiliyyətinin, təhlükəsizliyinin və toxuma tropizminin diqqətlə nəzərdən keçirilməsini

tələb edir. Adeno-əlaqəli viral vektorlar aşağı patogenlik, uzun müddətli ekspressiya profili və çoxlu hüceyrə növlərinə çevirmə qabiliyyətinə görə oftalmoloji xəstəliklər üçün gen terapiyasında ən çox istifadə olunandır [28]. Qiymətləndirilən digər vacib aspekt vektorun çatdırılma üsuludur (pars plana vitrektomiya, intravitreal inyeksiya, retinotomiya və ya xoroid vasitəsi ilə).

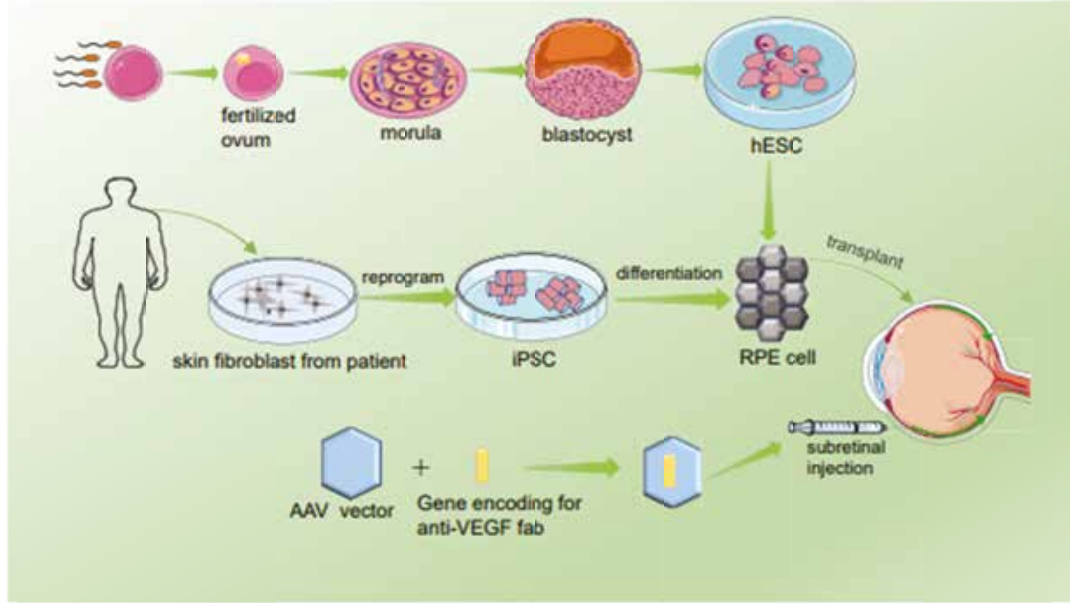
Hazırda araşdırılan gen terapiyası Hemera Biosciences tərəfindən maliyyələşdirilən AAVCAGsCD59-dur. AAVCAGsCD59 normal retinal hüceyrələrin CD59-un həll olunan formasını artırmaq üçün hazırlanmışdır. Təbii olaraq yaranan CD59-un həll oluna bilən rekombinant versiyası komplement vasitəçiliyi ilə hüceyrə lizizinin son mərhələsi olan MAK-1 inhibə edərək görmə üçün cavabdeh olan retinal hüceyrələri qorumaq üçün nəzərdə tutulmuşdur [29]. Faza I, çoxmərkəzli, doza artırıcı, təhlükəsizlik və dözümlülük tədqiqatında, coğrafi atrofiya ilə inkişaf etmiş quru AMD olan subyektlərə AAVCAGsCD59 [29] intravitreal inyeksiya edilmişdir. Bu sınaq təhlükəsizliyin qiymətləndirilməsi üçün əlavə 18 aylıq təqiblə 26 həftə davam etmişdir. Bu sınaq tamamlandı və nəticələr hələ də gözlənilir. AAVCAGsCD59-un çoxmərkəzli Faza II sınağı artıq planlaşdırılır. Coğrafi atrofiya ilə inkişaf etmiş AMD olan subyektlər təhlükəsizliyi və coğrafi atrofiya ocağın böyüməsinin azalmasını qiymətləndirmək üçün 24 aylıq izləmə ilə intravitreal yüksək və aşağı doza AAVCAGsCD59 ilə plasebo inyeksiyanı müqayisə edərək 1:1:1 nisbətində seçiləcəklər [30]. Sınaq hələ qəbul olunmamış kimi qeyd olunur.

YMD-da görmə qabiliyyətini qorumağın başqa bir yolu embrion hüceyrə transplantasiyası ola bilər. Fotoreseptorları xilas etmək və makula degenerasiyasının inkişafını dayandırmaq üçün yeridilmiş RPE hüceyrələri ilə insan gözü üzərində aparılan tədqiqatların nəticələrini hələ də gözləyirik. Lakin immunogenlik, hüceyrə stabilliyi və şiş əmələ gəlmə meyilliliyi, RPE hüceyrələrinin əvəzədi terapiyasının praktik istifadəsini hələ də məhdudlaşdırır.

Subretinal boşluq, immun imtiyazlı bir mühit olduğu üçün hüceyrə əsaslı terapiyaya unikal bir hədəfdir. Hüceyrə əsaslı terapiyanın iki alt növü var: kök hüceyrə və qeyri-kök hüceyrə. Kök hüceyrə ilə müalicə retinal fotoreseptorların sağlamlığını qorumaq və ya yaxşılaşdırmaq üçün subretinal boşluğa yeni retinal pigment epitel (RPE) hüceyrələrinin yeridilməsidir. Bu, zədələnmiş işığa həssas hüceyrələrin yaxşılaşmasına və ya funksiyaların bərpasına imkan verə bilər.

Pluripotent kök hüceyrə terapiyası diferensiasiya olunmuş hüceyrələrin götürülməsi və onların daha pluripotent vəziyyətə salınması konsepsiyasına əsaslanır. Sonuncu, daha sonra bu hüceyrələrin digər potensial hüceyrə növlərinə çevrilməsi üçün yenidən proqramlaşdırılmasına imkan verəcəkdir. Bu tədqiqatın potensialı böyükdür və müalicələrə coğrafi atrofiya ilə baş verən hüceyrə itkisini yenilənməsinə şərait yarada bilər. Bununla belə, bu hüceyrələrin daha təhlükəli hüceyrə tiplərinə diferensiallaşaraq potensial xərçəng hüceyrələrinə çevrilə biləcəyi ilə bağlı narahatlıqlar var. Yanlış hüceyrə növlərinə diferensiallaşma da təhlükəli ola bilər. Bundan əlavə, hüceyrələrin orijinal RPE hüceyrələri kimi coğrafi atrofiyaya eyni əsas genetik həssaslığa malik olması da mümkündür. Hazırda ABŞ Qida və Dərman Administrasiyasının (FDA) təsdiqini gözləyən bu texnologiyayı qiymətləndirmək üçün 1-ci faza tədqiqatı hazırlanır.

Döllənmiş yumurta hüceyrəsi in vitro mayalanma yolu ilə əldə edilir və mayalanmış yumurta hüceyrəsi inkişaf edərək morula, sonra isə blastosistaya çevrilir. Blastulanın daxili hüceyrə populyasiyası, RPE hüceyrələrinə differensiasiyaya səbəb olan və xəstələrin gözlərinə köçürülən embrion kök hüceyrələri əldə etmək üçün in vitro şəkildə çoxaldılır. Bundan əlavə, xəstənin dəri fibroblastları, RPE hüceyrələrinə diferensiasiya edilən və xəstələrin gözlərinə köçürülən pluripotent kök hüceyrələr sintez etməyə təşviq edilir. Gen terapiyası əsasən xəstələrin subretinal boşluğuna və VEGF bağlayan zülal daşıyan AAV vektorunun yeridilməsi ilə həyata keçirilir (şə.3).



Şək.3. YMD üçün hüceyrə terapiyası və gen terapiyasının sxematik diaqramı

### Yekun

Mövcud sübutlar göstərir ki, YMD-nın risk profili əsasən xəstənin irəliləmiş yaşına, həyat tərzinə zərərli vərdişlərinə (siqaret çəkmə və alkoqol istifadəsi), YMD-nın ailə tarixinə, yumşaq druzlara və RPE-də gedən dəyişikliklərə əsaslanır. Son onillikdə əsas həssaslıq genlərinin müəyyən edilməsi, xəstəliyin patogenezinə iltihabın və oksidləşdirici stressin rolunu anlamaq üçün yeni anlayışlar açmışdır və nəticədə yeni terapevtik yanaşmaların inkişafı üçün əsas mexaniki yolları müəyyən etmişdir. Atrofik YMD-nın profilaktikası əsasən sink və antioksidantlar kimi qida əlavələri ilə yaxından müşahidə edilir. Bununla belə, yaş YMD-nın müalicəsi xoroidal neovaskulyar membranlara hədəflənməsinə əsaslanır. Anti-VEGF preparatlardakı irəliləyişlər, YMD olan xəstələrin müalicəsində yanaşmanı dəyişdirmişdir. Bu irəliləyişlər daha uğurlu nəticələrlə yekunlaşmışdır. Bu xəstəliyin hər iki forması üçün yeni terapevtik üsulların müəyyən edilməsi və qiymətləndirilməsində elmi-tədqiqatlar davam edir.

### ƏDƏBİYYAT:

1. Velez-Montoya, R. Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: today's and future treatments / R.Velez-Montoya, S.C.N.Oliver, J.L.Olson [et al.] // *Retina*, – 2013. (33)8, – p.1487-1502.
2. Salvi, S.M. Ageing changes in the eye / S.M.Salvi, S.Akhtar, Z.Currie [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*, – 2006. (82)971, – p.581-587.
3. Ashraf, M. Souka A.A.R., Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option // *Eye*, – 2017. (31)11, – p.1523-1536.
4. Datta, S. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD / S.Datta, M.Cano, K.Ebrahimi [et al.] *Prog. Retin Eye Res.* – 2017. 60, – p.201-218.
5. Cho, E. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration / E.Cho, S.Hung, W.C.Willett [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. 73, – p.209-218.

6. Klein, R. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver dam eye study / R.Klein, B.E.Klein, S.E.Moss [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. 147, – p.103-110.
7. Smith, W. Smoking and age-related maculopathy. the blue Mountains eye study / W.Smith, P.Mitchell, S.R.Leeder [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. 114, – p.1518-1523.
8. Anderson, D.H. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye / D.H.Anderson, R.F.Mullins, G.S.Hageman, [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. 134, – p.411-431.
9. Feigl, B. Age-related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2009. 28, – p.63-86.
10. Ebrahimi, K.B. Handa J.T. Lipids lipoproteins, and age-related macular degeneration // *J.Lipids*, – 2011. – p.1-14.
11. Van Lookeren Campagne, M. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities / M.Van Lookeren Campagne, J.LeCouter, B.L.Yaspan [et al.] // *J. Pathol.*, – 2014. 232, – p.151-164.
12. Gehrs, K.M. Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future / K.M.Gehrs, J.R.Jackson, E.N.Brown [et al.] // *Arch. Ophthalmol.*, – 2010. 128, – p.349-358.
13. Chirco, K.R. Selective accumulation of the complement membrane attack complex in aging choriocapillaris / K.R.Chirco, B.A.Tucker, E.M.Stone [et al.] // *Exp. Eye Res.*, – 2016. 146, – p.393-397.
14. Zeng, S. Molecular response of chorioretinal endothelial cells to complement injury: implications for macular degeneration / S.Zeng, S.S.Whitmore, E.H.Sohn [et al.] // *J. Pathol.*, – 2016. 238, – p.446-456.
15. Whitmore, S.S. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy / S.S.Whitmore, E.H.Sohn, K.R.Chirco [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.*, – 2015. 45, – p.1-29.
16. Fritsche, L.G. Seven new loci associated with age-related macular degeneration / L.G.Fritsche, W.Chen, M.Schu [et al.] *Nat. Genet.*, – 2013. 45, – p.433-439.
17. Chakravarthy, U. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis / U.Chakravarthy, T.Y.Wong, A.Fletcher [et al.] // *BMC. Ophthalmol.*, – 2010. 10, – p.31.
18. Klein, R. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study / R.Klein, B.E.Klein, K.L.Linton [et al.] // *Ophthalmology*, – 1992. 99(6), – p.933-943.
19. Leibowitz, H.M. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975 / H.M.Leibowitz, D.E.Krueger, L.R.Maunder [et al.] *Surv. Ophthalmol.*, – 1980. 24, – p.335-610.
20. Chou, R. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / R.Chou, T.Dana, C.Bougatsos // *JAMA.*, – 2016. 315(9), – p.915-933.
21. Maller, J. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration / J.Maller, S.George, S.Purcell [et al.] *Nat. Genet.*, – 2006. 38(9), – p.1055-1059.
22. Fritsche, L.G. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants / L.G.Fritsche, W.Igl, J.N.Bailey [et al.] *Nat. Genet.*, – 2016. 48(2), – p.134-143.



23. Klein, M.L. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome / M.L.Klein, D.W.Schultz, A.Edwards [et al.] // Arch. Ophthalmol., – 1998. 116(8), – p.1082-1088.
24. Majewski, J. Age-related macular degeneration – a genome scan in extended families / J.Majewski, D.W.Schultz, R.G.Weleber [et al.] // Am. J. Hum. Genet., – 2003. 73(3), – p.540-550.
25. Hughes, A.E. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration / A.E.Hughes, N.Orr, H.Esfandiary [et al.] // Nat. Genet., – 2006. 38(10), – p.1173-1177.
26. Cipriani, V. Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the TNXB-FKBPL-NOTCH4 region of chromosome 6p21.3 / V.Cipriani, H.T.Leung, V.Plagnol [et al.] // Hum. Mol. Genet., – 2012. 21(18), – p.4138-4150.
27. Parekh, N. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the national health and nutrition examination survey / N.Parekh, R.J.Chappell, A.E.Millen [et al.] // Arch. Ophthalmol., – 2007. 125, – p.661-669.
28. Millen, A.E. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women / A.E.Millen, E.Voland, S.A.Sondel [et al.] // Arch. Ophthalmol., – 2011. 129, – p.481-493.
29. Morrison, M.A. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of AMD / M.A.Morrison, A.C.Silveira, N.Huynh [et al.] // Hum. Genomics., – 2011. 5, – p.538-568.
30. Lee, V. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function / V.Lee, J.H.Hoh Kam, G.Jeffery [et al.] // Neurobiol. Aging., – 2012. 10, – p.2382-2389.
31. 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. 119, – p.1417-1436.
32. Merle, B. Dietary omega-3 FA and the risk for ARM: the ALIENOR Study / B.Merle, M.N.Delyfer, J.F.Korobelnik [et al.] // IOVS., – 2011. 52, – p.6004-6011.
33. Merle, B. Plasma omega 3-fatty acids and the risk for age-related macular degeneration: the ALIENOR Study ARVO / B.Merle, M.N.Delyfer, J.F.Korobelnik [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science, – 2012. 53, – p.3813.
34. Delyfer, M.N. Association of macular pigment density with plasma omega-3 fatty acids: the PIMAVOSA study / M.N.Delyfer, B.Buaud, J.F.Korobelnik [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., – 2012. 53, – p.1204-1210.
35. Stahl, A. Lipid metabolites in the pathogenesis and treatment of neovascular eye disease / A.Stahl, T.U.Krrhone, P.Sapieha [et al.] // Br. J. Ophthalmol., – 2011. 95, – p.1496-1501.
36. Shalev, V. Statin use and the risk of age-related macular degeneration in a large health organization in Israel / V.Shalev, M.Sror, I.Goldstein [et al.] // Ophthalmic. Epidemiol., – 2011. 18, – p.83-90.
37. Seddon, J.M. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration / J.M.Seddon, U.A.Ajani, R.D.Sperduto [et al.] // Eye Disease Case-Control Study Group JAMA., – 1994. 272, – p.1413-1420.

38. Moeller, S.M. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative / S.M.Moeller, N.Parekh, L.Tinker [et al.] // Arch. Ophthalmol., – 2006. 124, – p.1151-1162.
39. Tan, J.S. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study / J.S.Tan, J.J.Wang, V.Flood [et al.] // Ophthalmology, – 2008. 115, – p.334-341.
40. Kang, M.Y. Albumin diffusion across human Bruch's membrane: modulation by ginseng compounds / M.Y.Kang, C.M.Sim, J.H.Seok [et al.] // ARVO., – 2012. 215, – p.1595.
41. Phase 3 study of ALK-001 in geographic atrophy – ClinicalTrials.gov.
42. Oveson, B.C. Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration / B.C.Oveson, T.Iwase, S.F.Hackett [et al.] // J. Neurochem., – 2011. 116, – p.144-153.
43. Lawson, E.C. Tauroursodeoxycholic acid protects retinal function and structure in RD1 mice / E.C.Lawson, S.K.Bhatia, M.K.Han [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol., – 2016. 854, – p.431-436.
44. Phillips, M.J. Tauroursodeoxycholic acid preservation of photoreceptor structure and function in the rd10 mouse through postnatal day 30 / M.J.Phillips, T.A.Walker, H.Y.Choi [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., – 2008. 49, 2148-2155.
45. Shibagaki, K. Beneficial protective effect of pramipexole on light-induced retinal damage in mice / K.Shibagaki, K.Okamoto, O.Katsuta [et al.] // Exp. Eye Res., – 2015. 139, – p.64-72.
46. Wen, R. Cntf and retina / R.Wen, W.Tao, Y.Li [et al.] // Prog. Retin. Eye Res., – 2012. 31, – p.136-151.

**Müəlliflərin iştirakı:**

Tədqiqatın anlayışı və dizaynı: Şahbazova N.Ə., Mirağayeva F.E.

Materialın toplanması və işlənməsi: Şahbazova N.Ə., Mirağayeva F.E.

Mətnin yazılması: Şahbazova N.Ə., Mirağayeva F.E.

Redaktə: Şahbazova N.Ə.

**Müəllif münaqişələrin (maliyyə, şəxsi, peşəkar və digər maraqları) olmamasını təsdiqləyir****Korrespondensiya üçün:**

Şahbazova Nigar Əli qızı, akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin “Şəkərli diabetin göz fəsadları” şöbəsinin həkim-oftalmoloqu

E-mail: nigarshahbazova359@gmail.com