



## КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CLINICAL PHYSIOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2021-25-2-106-113

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
REVIEW

УДК 617.736

### Особенности ангиогенеза при заболеваниях глаз

**Т.А. Халимов**

Уфимский НИИ глазных болезней, г. Уфа, Российская Федерация  
[khalimoff.timur@yandex.ru](mailto:khalimoff.timur@yandex.ru)

**Аннотация.** На основе анализа литературных данных в обзоре изложены сведения о роли и механизмах ангиогенеза в развитии глазных заболеваний. Показано, что к появлению новообразованных сосудов в аваскулярной роговице практически всегда приводит развивающийся воспалительный процесс, связанный с инфекциями или повреждениями органа зрения. Прогрессирование, в частности, возрастной дегенерации макулы связано с иммуноопосредованным развитием процессов ангиогенеза. Ключевым индуктором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), усиление активности которого может осуществляться рядом провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, TNF- $\alpha$ ), ростовых (фактор роста фибробластов, FGF) и трансформирующих факторов (трансформирующий фактор роста бета, TGF- $\beta$ ). Кроме этого гиперпродукция VEGF опосредована дисбалансом проангиогенных (ангиогенин) и антиангиогенных (ангиостатин, вазостатин, эндостатин; тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ) факторов. Антиангиогенная активность, базирующаяся на ингибировании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стала успешно использоваться в лечении ряда глазных заболеваний, таких как экссудативная возрастная макулярная дегенерация и диабетический макулярный отек, в основе патогенеза которых лежит рост новообразованных сосудов. В обзоре представлены сведения об основных антиангиогенных препаратах для интравитреального введения, применяемых в офтальмологии.

**Ключевые слова:** сетчатка, стекловидное тело, неоваскуляризация, факторы ангиогенеза, ингибиторы ангиогенеза, возрастная макулярная дегенерация, ВМД

**Вклад авторов:** концепция написания и дизайн обзора, подготовка текста статьи, оформление и редактирование выполнены единственным автором.

**Информация о конфликте интересов.** Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов.

**Финансирование.** Финансовое обеспечение работы осуществлено ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

© Халимов Т.А., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Благодарности.** Автор выражает большую благодарность директору ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», докт. мед. наук, профессору Бикбову М.М. за консультирование в процессе подготовки данной работы.

Поступила 19.10.2020. Принята 11.12.2020.

**Для цитирования:** *Халимов Т.А.* Особенности ангиогенеза при заболеваниях глаз // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 2. С. 106—113. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-106-113

---

## Features of angiogenesis in eye diseases

T.A. Khalimov

Ufa Eye Research Institute, *Ufa, Russian Federation*

Corresponding author: khalimoff.timur@yandex.ru

**Annotation.** Based on the analysis of published data, the review provides information on the role and mechanisms of angiogenesis in the development of eye diseases. It has been shown that the developing inflammatory process associated with infections or damage to the organ of vision almost always leads to the appearance of newly formed vessels in the avascular cornea. The progression, in particular, of age-related macular degeneration is associated with the immune-mediated development of angiogenesis processes. A key inducer of angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF), whose activity can be enhanced by a number of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ), growth (fibroblast growth factor, FGF) and transforming factors (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ). In addition, VEGF overproduction is mediated by an imbalance of pro-angiogenic (angiogenin) and anti-angiogenic (angiostatin, vasostatin, endostatin; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) factors. Antiangiogenic activity based on inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) has been successfully used in the treatment of a number of eye diseases, such as exudative age-related macular degeneration and diabetic macular edema, the pathogenesis of which is based on the growth of newly formed vessels. The review presents information on the main anti-angiogenic drugs for intravitreal administration, used in ophthalmology.

**Key words:** retina, vitreous, neovascularization, angiogenesis factors, angiogenesis inhibitors, age-related macular degeneration, AMD

**Author contributions:** the concept of writing and design of the review, preparation of the text of the article, design and editing were carried out by a single author.

**Conflict of interest statement.** The author of this article has confirmed that there is no conflict of interest or any commercial or financial relationship.

**Financing.** The financial support of the work was provided by the State Budgetary Institution «Ufa Eye Research Institute of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan».

**Acknowledgments.** The author expresses his deep gratitude to the director of the State Budgetary Institution «Ufa Eye Research Institute of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan», PhD, Professor Bikbov M.M. for consulting in the process of preparing this work.

Received 19.10.2020. Accepted 11.12.2020.

**For citation:** Khalimov TA. Features of angiogenesis in eye diseases. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(2):106—113. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-106-113

Ангиогенез — динамический регуляторный процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани, охватывающий совокупность про- и антиангиогенных факторов, в который вовлечены окружающие ткани. Этот процесс зависит от уровня экспрессии проангиогенных модуляторов и их ингибиторов.

В настоящее время проблема ангиогенеза, связанная с развитием новообразованной сосудистой патологии при заболеваниях глаз, чрезвычайно актуальна. Особенно пристального и всестороннего внимания специалистов требуют достаточно часто встречающиеся неоваскулярные глазные заболевания, такие как влажная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетический макулярный отек, ретинопатия недоношенных, неоваскулярная глаукома. Известно, что индукция и процесс ангиогенеза очень часто опосредует интенсивный рост интраокулярных опухолей [1—5].

По опубликованным сведениям за 2020 год глобальная распространенность диабетической ретинопатии (ДР), которая является тяжелым сосудистым осложнением сахарного диабета, составляет 7,26 %. В продолжение последнего десятилетия на ДР приходилось примерно 2,6 % случаев слепоты в мире [6]. Распространенность других неоваскулярных глазных заболеваний также очень высока. По данным ВОЗ, возрастная макулодегенерация является одной из главных причин снижения зрения в экономически развитых странах, что связано с повышением продолжительности жизни и увеличением населения старшей возрастной группы. В России доля лиц с ВМД в возрастной группе 65—74 года составляет 15 %, от 75 лет — около 25 %, а старше 85 лет — более 30 % [7]. ВМД стала вторым в мире по значимости заболеванием, приводящим к нарушению зрительных функций и слепоте (8,7 %).

Очень часто прогрессирование возрастной макулярной дегенерации, в особенности не поздних стадиях заболевания, обусловлено процессом ангиогенеза. Формирование и увеличение числа друз при неэкссудативной (сухой) форме ВМД по мере развития болезни запускает воспалительные процессы в сетчатке, опосредованные инфильтрацией макрофагов, факторов комплемента и провоспалительных

цитокинов и хемокинов. При этом вторгающиеся макрофаги обеспечивают мощные проангиогенные сигналы, которые обостряют хориоидальную инвазию сосудов [8]. Имеется достаточно доказательств вовлечения иммунных клеток в неоваскулярную систему при ВМД [9, 10]. В последующем в патодинамический процесс включается фактор роста эндотелия сосудов, стимулирующий патологический рост новообразованных сосудов. На этом этапе сухая форма ВМД переходит во влажную. Установлено, что у пациентов с поздней стадией неэкссудативной формы ВМД в течение 5 лет примерно в 20 % случаев могут появиться признаки неоваскулярных изменений [11].

Одним из ключевых стимуляторов васкулогенеза и ангиогенеза, которому отводится особая роль в неоваскулярной патологии, является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), принадлежащий к семейству пептидных соединений. Его изоформы, в частности, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, отличаются количеством аминокислот. VEGF-A, который также именуют как VEGF, изначально был описан как фактор сосудистой проницаемости. Это высокоспецифичный сигнальный белок, мощный митоген клеток сосудистого эндотелия, не вызывающий пролиферацию других типов клеток, который способствует образованию новых сосудов, в особенности после эпизодов ишемии. Показано, что VEGF стимулирует выживаемость эндотелиальных клеток, подавляя их апоптоз [12]. Следует отметить, что VEGF-опосредованный ангиогенез носит как физиологический, так и патологический характер [13]. VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста (placental growth factor — PlGF) являются главными медиаторами ангиогенеза. Другие факторы — VEGF-C и VEGF-D — способны регулировать формирование лимфатических сосудов [12, 14].

Экспрессируется VEGF в эндотелиальных клетках хориоидеи и сетчатки, клетках пигментного эпителия, глиальных клетках, клетках Руже и клетках Мюллера [15].

Фактор роста эндотелия сосудов активирует протеиназы, участвующие в деградации экстрацеллюлярного матрикса. Так, VEGF способен инду-

цировать экспрессию ингибиторов и активаторов матриксных металлопротеиназ (ММП), таких как коллагеназы и желатиназы А [16]. Проангиогенные факторы, в особенности VEGF, оказывают протекторное действие по отношению к нейронам, в частности при травматических повреждениях. Показано, что недостаточный уровень VEGF может привести к развитию нейродегенеративных процессов [17].

Активация VEGF происходит в результате его взаимодействия с рецептором, что приводит к запуску генетической программы ангиогенеза посредством индукции каскада вторичных сигнальных молекул, активирующих факторы транскрипции. Следует отметить, что активация VEGF, как правило, сопровождается вовлечением дополнительных ангиогенных факторов [18]. Продукцию VEGF усиливают ряд провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые опосредованно оказывают проангиогенное действие: трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor — TGF-β); фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor — FGF); тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor — PDGF); фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor — CTGF); фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor — TNF-α); а также интерлейкин-8, ангиогенин, пролиферин и некоторые другие биологически активные молекулы [19, 20].

Основной фактор роста фибробластов (bFGF) способен действовать как неспецифический активатор клеточной пролиферации, влияя на миграцию и дифференциацию клеток при различных физиологических и патологических процессах, как в период эмбрионального развития, так и в зрелом организме. bFGF продуцируется преимущественно активированными клетками эндотелия, макрофагами или фибробластами [21]. VEGF и bFGF проявляют синергизм в ангиогенезе, при этом последний стимулирует экспрессию VEGF и его клеточных рецепторов [22]. Установлено, что VEGF-индуцируемая коллагеназная активность может вызывать дополнительное высвобождение bFGF [23]. Последний позиционируется как один из основных патогенетических агентов развития пролифера-

тивной диабетической ретинопатии и ряда других процессов неоваскуляризации [24].

Еще одним ключевым фактором ангиогенеза является полипептид ангиогенин (*angiogenin* — ANG), который продуцируется, в частности, эндотелиоцитами, фибробластами, лимфоцитами. Являясь мощным стимулятором роста сосудов, ангиогенин обладает собственной ферментативной активностью [25].

Одним из маркеров повреждения сосудистого русла является также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein — MCP-1), который относится к семейству хемотаксических цитокинов, способствующих миграции лейкоцитов в зону воспаления. Экспрессия гена MCP-1 повышается под воздействием интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-α, тромбоцитарного фактора роста. Кроме этого, индуцировать экспрессию MCP-1 могут гипоксические состояния [26].

Дисбаланс про- и антиангиогенных факторов, вызванных гиперпродукцией VEGF, индуцирует механизм формирования новообразованных сосудов, включающих, в частности, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, активацию синтеза матриксных металлопротеиназ, необходимых для инвазии новообразованных сосудов в окружающие ткани [27]. Казалось бы, неоваскуляризация призвана улучшать кровоснабжение ишемизированных структур и улучшать состояние органов и систем организма. Однако новообразованные сосуды, в частности, сетчатки, физиологически несостоятельны, их проницаемость приводит к тому, что содержимое кровеносного русла просачивается в окружающие ткани. При этом разрастание сосудов, как правило, не ограничивается сетчаткой и наблюдается в стекловидном теле, что в результате приводит к нарушению функции хориоидеи, витреальным гемофтальмам, ретинальной транссудации, экссудации и геморрагиям. Провоспалительные цитокины и факторы роста, проникающие вместе с плазмой крови, индуцируют фиброзирование тканей заднего отрезка глаза, образование субретинальных мембран, тракций и отслойку сетчатки [28, 29]. Такое патологическое развитие событий клинически проявляется значительным прогрессирующим снижением зрительных функций вплоть до слепоты [30, 31].

К появлению новообразованных сосудов в роговице практически всегда приводит развивающийся воспалительный процесс, связанный с инфекциями, травмами или ожогами органа зрения. Ангиогенез характерен, как правило, для кератитов различной этиологии, в особенности на поздних стадиях заболевания. Показано что гипоксия роговицы, вызванная длительным и бесконтрольным ношением контактных линз с низкой кислородной проницаемостью, также может быть причиной развития сосудистой инвазии в слои роговой оболочки [32].

Действие индукторов ангиогенеза в организме лимитируется антиангиогенными факторами, пептидами, цитокинами и гормонами. К настоящему времени описано около пятидесяти эндогенных веществ с выраженными противоангиогенными свойствами, среди которых наиболее изучены: ангиостатин, вазостатин, эндостатин; тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1,—2); фактор пигментного эпителия (pigment epithelial derived factor — PEDF); тромбоцитарный фактор 4 (platelet factor 4 — PF4); интерлейкин-12,—18 и ряд других [21, 33, 34]. Продукция ингибиторов ангиогенеза рассматривается как защитный механизм, предупреждающий неконтролируемую неоваскуляризацию.

Ангиостатин и эндостатин относятся к наиболее специфичным ингибиторам ангиогенеза, действующим на пролиферирующие эндотелиальные клетки [21]. Выявлено противоангиогенное действие эндостатина, которое основано на стимуляции апоптоза посредством изменения соотношения анти- (Vcl-2, Vcl-XL) и проапоптозных (BAX) белков в пролиферирующих эндотелиальных клетках патологически растущих сосудов. Рост эндотелиальных клеток сосудов ингибирует также и ангиостатин [35, 36].

Все антиангиогенные факторы в той или иной степени подавляют адгезию, миграцию или пролиферацию клеток сосудистого эндотелия. Механизмы их генерации во многом остаются неясными. Установлено, что одну из ведущих ролей в процессе ангиогенеза играет система свертывания крови. Так было показано, что тромбоцитами секретируются как индукторы, так и различные ингибиторы ангиогенеза (тромбоцитарный фактор 4, тромбоспон-

дин 1 и др.), которые также могут образовываться на различных этапах каскада свертывания крови [37].

Антиангиогенная активность, базирующаяся на ингибировании VEGF, стала успешно использоваться в лечении ряда глазных заболеваний, в частности, экссудативной возрастной макулярной дегенерации и диабетического макулярного отека, в основе патогенеза которых лежит рост новообразованных сосудов. Так, выделенные моноклональные антитела, способные селективно связываться и ингибировать биологическую активность VEGF, нашли свое применение в используемых в настоящее время лекарственных средствах [38—40]. Первым одобренным анти-VEGF препаратом для лечения влажной формы ВМД был Пегаптаниб (Pegaptanib), способствующий блокированию специфической изоформы VEGF-A. Другим анти-VEGF средством, которое применяется в онкологической практике для снижения васкуляризации и подавления роста новообразований, является Бевацизумаб (Bevacizumab, Avastin), представляющее собой рекомбинантные моноклональные IgG1 антитела к VEGF. Имеются сведения о непродолжительном использовании последнего для лечения ВМД. В настоящее время Российской Федерации разрешены к применению два препарата: Ранибизумаб (Ranibizumab) и Афлиберцепт (Aflibercept, Eylea). Первый из них обладает высокой аффинностью к VEGF и способностью проникать до всех слоев сетчатки после интравитреального введения, второй (Афлиберцепт) — блокирует изоформы VEGF-A и VEGF-B, является гибридным рекомбинантным белком, состоящим из VEGF-связывающих доменов рецептора VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1.

## Выводы

Несмотря на достигнутый прогресс в области регуляции неоваскуляризации в офтальмологии, проведенный анализ литературных данных позволяет выделить значимую роль проангиогенных факторов в развитии сосудистой патологии органа зрения, а проблему ангиогенеза глазных заболеваний, безусловно, признать весьма актуальной и до конца не изученной сферой научных экспериментально-клинических исследований.

## Библиографический список

1. Stitt A.W., Simpson D.A., Boock C., Gardiner T.A., Murphy G.M., Archer D.B. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors is regulated in eyes with intra-ocular tumours // *J. Pathol.* 1998. Vol. 186. N 3. P. 306–312. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(1998110)186:3<306::AID-PATH183>3.0.CO;2-B
2. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. М.: Апрель, 2013.
3. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С. Патогизиология VEGF при тромбозе вен сетчатки глаза и антиангиогенная терапия // *Kharkiv surgical school*. 2014. Т. 5. № 68. С. 65–69.
4. Bikbov M., Gilmanshin T., Zainullin R., Kazakbaeva G., Rakhimova E., Safullina K., Panda-Jonas S., Rusakova Iu., Bolshakova N., Bikbova G., Jonas J.B. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in a Russian Population. The Ural Eye and Medical Study // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019. Vol. 60. N 9. P. 3959.
5. Bikbov M., Zainullin R., Gilmanshin T., Kazakbaeva G., Rakhimova E., Rusakova Yu., Bolshakova N., Safullina K., Yakupova D., Uziyanbaeva Yu., Khalimov T., Salavatova V., Panda-Jonas S., Arslangareeva I., Nuriev I., Bikbova G., Zaynetdinov A., Zinnatullin A., Jonas J.B. Prevalence and associated factors of age-related macular degeneration in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study // *Am. Journal of Ophthalmology*. 2020. Vol. 210. P. 146–157. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.004
6. Teo Z., Tham Y., Yu M., Cheng Ch., Wong T., Sabanayagam C. Do we have enough ophthalmologists to manage vision-threatening diabetic retinopathy? A global perspective. *Eye (Lond)*. 2020. Vol. 34. N 7. P. 1255–1261. doi: 10.1038/s41433-020-0776-5
7. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2004. Vol. 137. N 3. P. 486–495. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069
8. Killingsworth M.C., Sarks J.P., Sarks S.H. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration // *Eye (Lond)*. 1990. Vol. 4. N Pt 4. P. 613–621. doi: 10.1038/eye.1990.86
9. Sarks J.P., Sarks S.H., Killingsworth M.C. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity // *Eye (Lond)*. 1997. Vol. 11. N (Pt 4). P. 515–522. doi: 10.1038/eye.1997.137
10. Oh H., Takagi H., Takagi C., Suzuma K., Otani A., Ishida K., Matsumura M., Ogura Y., Honda Y. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. Vol. 40. N 9. P. 1891–1898.
11. Ehrlich R., Harris A., Kheradiya N.S., Winston D.M., Ciulla T.A., Wirostko B. Age-related macular degeneration and the aging eye // *Clin. Interv. Aging*. 2008. Vol. 3. N 3. P. 473–482. doi: 10.2147/cia.s2777
12. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // *Вестник РАМН*. 2012. № 2. С. 23–34.
13. Connolly D., Heivelman D., Nelson R., Olander J., Eppley B., Delfino J., Siegel N., Leimgruber R., Feder J. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis // *Journal of Clinical Investigation*. 1989. Vol. 84. N 5. P. 1470–1478. doi: 10.1172/JCI114322
14. Miletic H., Niclou S.P., Johansson M., Bjerkvig R. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms // *Expert Opin Ther Targets*. 2009. Vol. 13. N 4. P. 455–468. doi: 10.1517/14728220902806444
15. Steele F.R., Chader G.J., Johnson L.V., Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993. Vol. 90. N 4. P. 1526–1530. doi: 10.1073/pnas.90.4.1526.
16. Folkman J. Angiogenesis // *Annu. Rev. Med.* 2006. Vol. 57. P. 1–18. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131306
17. Greenberg D., Jin K. From angiogenesis to neuropathology // *Nature*. 2005. Vol. 438. N 7070. P. 954–959. doi: 10.1038/nature04481
18. Rosen L.S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers // *Cancer Control*. 2002. Vol. 9. N 2Suppl. P. 36–44. doi: 10.1177/107327480200902S05
19. Witmer A.N., Vrensen G.F., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease // *Prog Retin Eye Res*. 2003. Vol. 22. N 1. P. 1–29. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00043-5
20. Spilbury K., Garrett K.L., Shen W.Y., Constable I.J., Rakoczy P.E. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157. N 1. P. 135–144. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64525-7
21. Исакова С.С., Жармаханова Г.М., Дворацка М. Характеристика проангиогенных факторов и их патогенетическая роль // *Наука и здравоохранение*. 2013. № 6. С. 8–12.
22. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis // *J. Wound Care*. 2009. Vol. 18. N 12. P. 516–519. doi: 10.12968/jowc.2009.18.12.45609
23. Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Мачхин И.Н. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2005. № 6 (44). С. 199–207.
24. Подгребельный А.Н., Смирнова О.М., Дедов И.И., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Котельников М.В. и др. Атеросклероз и факторы роста у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // *Сахарный диабет*. 2005. № 1. С. 26–29.
25. Гуляев А.Е., Лохвицкий С.В., Тусупханов Б.А. Ранозаживляющие эффекты рекомбинантного ангиогенина человека // *Медицина и экология*. 2010. № 3. С. 9–12.
26. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях // *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2017. Т. 12. № 2. С. 234–239.
27. Малиновская И.И. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов в лечении диабетического макулярного отека // *Новости хирургии*. 2011. Т. 19. № 3. С. 118–125.
28. Качалина Г.Ф., Дога А.В., Касмынина Т.А., Куранова О.И. Эпиретинальный фиброз: патогенез, исходы, способы лечения // *Офтальмохирургия*. 2013. № 4. С. 108–110.
29. Халимов Т.А., Ахтямов К.Н., Габсаликова Р.Т., Сарваров Д.А. К вопросу патогенеза эпиретинальных мембран // *Точка зрения. Восток-Запад*. 2018. № 2. С. 116–118. doi: 10.25276/2410-1257-2018-2-116-118
30. Тихонович М.В., Иойлева Е.Э. Роль эндотелиального фактора роста сосудов в физиологии сетчатки // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015. № 12 (187). С. 244–249.

31. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Халимов Т.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека и эпиретинальной мембраны // *Офтальмология*. 2019. Т. 16. № S1. С. 33–39. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-33-39
32. Efron N. Vascular response of the cornea to contact lens wear // *J. Am. Optom. Assoc.* 1987. Vol. 58. N 10. P. 836–846.
33. Ribatti D., Nico B., Crivellato E. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis // *Angiogenesis*. 2009. Vol. 12. N 2. P. 101–111. doi: 10.1007/s10456-008-9125-1
34. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // *Цитология*. 2017. Т. 59. № 4. С. 243–258.
35. Дигтярь А.В., Позднякова Н.В., Фельдман Н.Б., Луценко С.В., Северин С.Е. Эндостатин: современные представления о его роли и механизмах действия // *Биохимия*. 2007. Т. 72. № 3. С. 291–305.
36. Javaherian K., Lee T.Y., Tjin Tham Sjin R.M., Parris G.E., Hlatky L. Two endogenous antiangiogenic inhibitors, endostatin and angiostatin, demonstrate biphasic curves in their antitumor profiles // *Dose Response*. 2011. Vol. 9. N 3. P. 369–376. doi: 10.2203/dose-response.10-020.Javaherian
37. Rhim T.Y., Park C.S., Kim E., Kim S.S. Human prothrombin fragment 1 and 2 inhibit bFGF-induced BCE cell growth // *Biochem Biophys Res Commun*. 1998. Vol. 252. N 2. P. 513–516. doi: 10.1006/bbrc.1998.9682
38. Mansour A., Chhablani J., Antonios R., Yogi R., Younis M., Dakroub R., Chahine H. Three-month outcome of ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration // *Br. J. Ophthalmol*. 2016. Vol. 100. N 12. P. 1629–1633. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308319
39. Гильманшин Т.Р., Файзрахманов Р.Р., Арслангареева И.И., Халимов Т.А. Локальные пути введения лекарственных препаратов в офтальмологии: преимущества и недостатки (обзор литературы) // *Точка зрения. Восток-Запад*. 2016. № 3. С. 165–168.
40. Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Кудоярова К.И., Каланов М.Р., Халимов Т.А., Габсаликова Р.Т. Лечение влажной формы возрастной макулярной дегенерации: возможности и перспективы (обзор литературы) // *Точка зрения. Восток-Запад*. 2019. № 2. С. 124–128. doi: 10.25276/2410-1257-2019-1-124-128
5. Bikbov M, Zainullin R, Gilmanshin T, Kazakbaeva G, Rakhimova E, Rusakova Yu, et al. Prevalence and Associated Factors of Age-Related Macular Degeneration in a Russian Population: The Ural Eye and Medical Study. *Am. Journal of Ophthalmology*. 2020;210:146-157. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.004
6. Teo Z, Tham Y, Yu M, Cheng Ch, Wong T, Sabanayagam C. Do we have enough ophthalmologists to manage vision-threatening diabetic retinopathy? A global perspective *Eye (Lond)*. 2020;34(7):1255–1261. doi: 10.1038/s41433-020-0776-5.
7. Klein R, Peto T, Bird A. et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2004;137:486-495. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069
8. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt4):613-621. doi: 10.1038/eye.1990.86
9. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. *Eye (Lond)*. 1997;11(Pt 4):515-522. doi: 10.1038/eye.1997.137
10. Oh H, Takagi H, Takagi C, Suzuma K, Otani A, Ishida K, Matsumura M, Ogura Y, Honda Y. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1999;40(9):1891-1898.
11. Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wirotko B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin. Interv. Aging*. 2008;3(3):473-482. doi: 10.2147/cia.s2777
12. Chekhonin VP, Shein SA, Korchagina AA, Gurina OI. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012;2:23-34. (In Russ).
13. Connolly D, Heivelman D, Nelson R, Olander J, Eppley B, Delfino J, Siegel N, Leimgruber R, Feder J. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *Journ. of Clinical Investigation*. 1989;84(5):1470-1478. doi: 10.1172/JCI114322
14. Miletic H, Niclou SP, Johansson M, Bjerkvig R. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(4):455-468. doi: 10.1517/14728220902806444
15. Steele FR, Chader GJ, Johnson LV, Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(4):1526-1530. doi: 10.1073/pnas.90.4.1526.
16. Folkman J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med*. 2006;57:1-18. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131306
17. Greenberg D, Jin K. From angiogenesis to neuropathology. *Nature*. 2005;438(7070):954-959. doi: 10.1038/nature04481
18. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control*. 2002;9(2 Suppl):36-44. doi: 10.1177/107327480200902S05
19. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(1):1-29. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00043-5
20. Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am. J. Pathol*. 2000;157:135-144. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64525-7

## References

21. Iskakova S, Zharmakhanova G, Dworacka M. Characterization of proangiogenic factors and their pathogenetic role (review). *Science and healthcare*. 2013;6:8-12. (In Russ).
22. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis. *J. Wound Care*. 2009;18(12):516-519. doi: 10.12968/jowc.2009.18.12.45609
23. Shurygin MG, Dremina NN, Shurygina IA, Machkhin IN. The main activators of angiogenesis and their use in cardiology. *Annals of the Eastern Siberian Scientific Center of the Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2005;6(44):199-207. (In Russ).
24. Podgrebelny AN, Smirnova OM, Dedov I., Ilyin AV, Nikankina LV. et al. Atherosclerosis and growth factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus* 2005;1:26-29. (In Russ).
25. Gulyayev AY, Lokhvitski SV, Tusupkhanov BA. Wound healing effects of man's recombined angiogenin. *Medicine and ecology*. 2010;3:9-12. (In Russ).
26. Batiushin MM, Gadaborsheva KhZ. Monocyte chemoattractant protein-1: its role in the development of tubulointerstitial fibrosis in nephropathies. *Medical news of North Caucasus*. 2017;12(2):234-239. (In Russ).
27. Malinovskaya II. Vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of diabetic macular edema. *Surgery news*. 2011;19(3):118-125. (In Russ).
28. Kachalina GF, Doga AV, Kasmynina TA, Kuranova OI. Epiretinal fibrosis: pathogenesis, outcomes, methods of treatment. *Ophthalmosurgery*. 2013;4:108-110. (In Russ).
29. Khalimov TA, Akhtyamov KN, Gabsalikova RT, Sarvarov DA. Pathogenesis epiretinal membranes (literature review). *Point of view. East-West*. 2018;2:116-118. (In Russ). doi:10.25276/2410-1257-2018-2-116-118
30. Tikhonovich MV, Ioyleva EE. The role of vascular endothelial growth factor in the physiology of the retina. *Annals of the Orenburg State University*. 2015;12(187):244-249. (In Russ).
31. Bikbov MM, Zainullin RM, Gilmanshin TR, Khalimov TA. Comparative Analysis of the Long-Term Results of Diabetic Macular Edema and Epiretinal Membrane Surgical Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):33-39 (In Russ). doi:18008/1816-5095-2019-1S-33-39
32. Efron N. Vascular response of the cornea to contact lens wear. *J. Am. Optom. Assoc*. 1987;58(10):836-846.
33. Ribatti D, Nico B, Crivellato E. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis. *Angiogenesis*. 2009;12(2):101-111. doi: 10.1007/s10456-008-9125-1
34. Chertok VM, Chertok AG, Zenkina VG. Endotelial-dependent of the regulation of angiogenesis. *Cytology*. 2017; 59(4): 243-258. (In Russ).
35. Digtyar AV, Pozdnyakova NV, Feldman NB, Lutsenko SV, Severin SE. Endostatin: current concepts about biological role and mechanisms of action. *Biochemistry*. 2007;72(3):291-305. (In Russ).
36. Javaherian K, Lee TY, Tjin Tham Sjin RM, Parris GE, Hlatky L. Two endogenous antiangiogenic inhibitors, endostatin and angiostatin, demonstrate biphasic curves in their antitumor profiles. *Dose Response*. 2011;9(3):369-376. doi: 10.2203/dose-response.10-020. Javaherian
37. Rhim TY, Park CS, Kim E, Kim SS. Human prothrombin fragment 1 and 2 inhibit bFGF-induced BCE cell growth. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;252(2):513-516. doi: 10.1006/bbrc.1998.9682
38. Mansour A, Chhablani J, Antonios R, Yogi R, Younis M, Dakroub R, Chahine H. Three-month outcome of ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*. 2016;100(12):1629–1633. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308319
39. Gilmanshin TR, Fayzrakhmanov RR, Arslangareeva II, Khalimov TA. Local ways of application of medicines in ophthalmology: advantages and disadvantages (literature review). *Point of view. East-West*. 2016;3:165-168. (In Russ).
40. Zainullin RM, Gilmanshin TR, Kudoyarova KI, Khalimov TA, Gabsalikova RT. Treatment of the wet form of age-related macular degeneration (literature review). *Point of view. East-West*. 2019;2:124-128. (In Russ). doi:10.25276/2410-1257-2019-1-124-128

*Ответственный за переписку:* Халимов Тимур Азатович — врач-офтальмолог 4 микрохирургического отделения ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан». Адрес: Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90. E-mail: khalimoff.timur@yandex.ru  
SPIN: 5339–3894; ORCID: 0000–0001–7141–3214

*Corresponding author:* Khalimov Timur Azatovich — ophthalmologist of the 4th microsurgical department of the State Budgetary Institution «Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan». Address: 450008, Pushkin st., 90, Ufa, Russia. E-mail: khalimoff.timur@yandex.ru  
ORCID: 0000–0001–7141–3214