



# Генная терапия в борьбе с возрастной макулярной дегенерацией: новые перспективы восстановления зрения

**Мошетьова Л. К.<sup>1</sup>, Сошина М. М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Генная терапия представляет собой перспективное направление в лечении возрастной макулярной дегенерации (ВМД), направленное на преодоление ограничений традиционной анти-VEGF и антикомплементной терапии. В обзоре рассматриваются современные стратегии генной терапии, основанные на использовании аденоассоциированных вирусных векторов для доставки генов, кодирующих белки, ингибирующие ангиогенез и воспаление. Обсуждаются ключевые кандидаты в генные препараты для лечения влажной и сухой форм ВМД, такие как иксобероген соропарвовек, ABBV-RGX-314, 4D-150, JNJ-1887 и другие, а также их клинические испытания. Подчёркиваются преимущества генной терапии, включая снижение частоты инъекций и долговременный эффект, а также анализируются проблемы, связанные с безопасностью, иммунным ответом, методами доставки и доступностью лечения. Статья даёт всесторонний обзор текущих достижений и будущих перспектив генной терапии ВМД.

**Ключевые слова:** генная терапия; возрастная макулярная дегенерация; аденоассоциированный вирусный вектор; VEGF; фактор роста эндотелия сосудов; неоваскулярная форма ВМД; географическая атрофия; клинические испытания; интравитреальная инъекция; субретинальная доставка; иммунный ответ

## Для цитирования:

Мошетьова Л. К., Сошина М. М. Генная терапия в борьбе с возрастной макулярной дегенерацией: новые перспективы восстановления зрения. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):18–28. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-18-28>. EDN: JUMKTZ.

**Поступила:** 19.10.2025. **В доработанном виде:** 22.11.2025. **Принята к печати:** 10.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

## Gene therapy for age-related macular degeneration: new prospects for vision restoration

Larisa K. Moshetova<sup>1</sup>, Maria M. Soshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> JSC "R-Pharm", Moscow, Russian Federation

## Abstract

Gene therapy is a promising approach for the treatment of age-related macular degeneration (AMD), aimed at overcoming the limitations of conventional anti-VEGF and anti-complement therapies. This review examines modern gene therapy strategies based on the use of adeno-associated viral vectors to deliver genes encoding proteins that inhibit angiogenesis and inflammation. Key gene therapy candidates for wet and dry AMD are discussed, including ixoberogene soroparvovect, ABBV-RGX-314, 4D-150, JNJ-1887, and others, along with their clinical trials. The advantages of gene therapy, such as reduced injection frequency and long-term efficacy, are highlighted, while challenges related to safety, immune response, delivery methods, and treatment accessibility are analyzed. The article provides a comprehensive overview of current advances and future prospects in gene therapy for AMD.

**Keywords:** gene therapy; age-related macular degeneration; adeno-associated viral vector; vascular endothelial growth factor; neovascular AMD; geographic atrophy; clinical trials; intravitreal injection; subretinal delivery; immune response

## For citations:

Moshetova LK, Soshina MM. Gene therapy for age-related macular degeneration: new prospects for vision restoration. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):18–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-18-28>. EDN: JUMKTZ.

**Received:** 19.10.2025. **Revision received:** 22.11.2025. **Accepted:** 10.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, являющееся основной причиной потери центрального зрения среди людей старшей возрастной группы, патогенез которого главным образом основан на дегенеративном поражении пигментного эпителия и мембраны Бруха [1]. Как правило, выделяют два типа ВМД: примерно у 90 % пациентов с ВМД «сухая» форма, при которой дегенеративный процесс главным образом поражает пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха и хориокапилляров, вследствие этого зрительные клетки теряют функцию. В 10 % случаев «влажная» (неоваскулярная) форма (нВМД), при которой рост новообразованных сосудов под и/или внутри сетчатки приводит к развитию макулярного отёка и разрушению фоторецепторов [2, 3]. Терминальная стадия характеризуется выраженным снижением остроты зрения, вызванным развитием географической атрофии или, в случае неоваскулярной формы, комбинированной атрофией и субретинальным фиброзом [3].

ВМД занимает 4-е место среди ведущих причин слепоты и слабовидения в мире [4]. Прогнозируется рост пациентов с ВМД на 30 % к 2040 году [5]. Общая заболеваемость ВМД в РФ 294,4 случая на 100 000 взрослого населения [6].

Медикаментозная терапия, способствующая стабилизации или улучшению зрительных функций, возможна лишь при неоваскулярной форме ВМД. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет центральную роль в процессе макулярной неоваскуляризации (МНВ) при нВМД. Рост новообразованных сосудов под сетчаткой и их высокая проницаемость способствуют возникновению макулярного отёка и повреждению фоторецепторов. Все лекарственные препараты, применяемые для терапии нВМД, направлены на блокирование действия VEGF, поэтому эту группу препаратов называют антиангиогенной или анти-VEGF терапией [3].

В настоящее время в России применяются 4 анти-VEGF препарата этой группы: ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб и фарицимаб. Их вводят путём интравитреальной инъекции, с интервалами 4–16 недель, в зависимости от препарата. Их нужно вводить периодически, в течение всей жизни пациента. Частые посещения клиник и инъекции представляют собой значительную нагрузку на пациентов, их родственников и врачей. Кроме того, чем чаще используют препарат, тем выше риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Для повышения безопасности и эффективности имеющихся лекарственных средств был проведён ряд доклинических и клинических исследований, направленных в первую очередь на снижение связанной с этим нагрузки на пациентов. Учитывая, что большинство анти-VEGF препаратов

вводятся в виде частых интравитреальных инъекций, исследователи изучают стратегии длительного действия для снижения частоты введения и улучшения приверженности пациентов [7, 8]. Генная терапия — это одно из наиболее перспективных направлений долгосрочного решения проблемы ВМД [9, 10].

Изучение возможностей лечения болезней сетчатки занимает передовые позиции в области генной терапии в медицине. В декабре 2017 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило воретиген непарвовек к применению у взрослых и детей с потерей зрения, обусловленной наследственной дистрофией сетчатки, вызванной подтверждёнными биаллельными мутациями в гене RPE65. В России препарат применяют с апреля 2022 года. Воретиген непарвовек представляет собой вектор для переноса гена, в котором в качестве средства доставки комплементарной ДНК (кДНК) человеческого белка пигментного эпителия сетчатки (hRPE65) в клетки сетчатки использован капсид аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 2 (AAV2). Инъекция воретигена непарвовек в субретинальное пространство приводит к трансдукции кДНК, кодирующей нормальный белок RPE65 человека (генная терапия по пути увеличения количества нормальных генов), в клетки пигментного эпителия сетчатки, обеспечивая возможность восстановления зрительного цикла [10, 11].

Сфера генной терапии сетчатки продолжает быстро развиваться и привлекает большое внимание благодаря своему потенциалу в лечении ненаследственных заболеваний сетчатки. Стоит учитывать, что подходы к генной терапии на основе AAV вектора для ВМД и наследственных заболеваний сетчатки требуют принципиально разных стратегий из-за различных механизмов заболеваний и популяций пациентов. Причины возникновения ВМД многообразны, включают в себя сложные взаимодействия между генетической предрасположенностью, сопутствующими патологиями и факторами окружающей среды [12, 13, 14]. В таком случае генная терапия должна сосредоточиться на изменении пути развития заболевания (подавление VEGF, ингибирование комплемента), а не на коррекции гена. Терапия наследственных патологий сетчатки направлена на чётко определённые генетические цели, а ВМД требует многогранного подхода к разработке терапии для решения сложных патофизиологических задач и возрастных биологических проблем [14].

Когда терапевтический ген вводится и интегрируется в клетки пациента, он может непрерывно производить желаемый белок, например, анти-VEGF с терапевтическим эффектом. Такой подход обещает снизить потребность в частых интравитреальных инъекциях за счёт обеспечения стойкого и длительного терапевтического эффекта. Продвижение генной терапии для ВМД зависит от двух критических факторов: выявления наиболее эффективного терапевтического белка

и обеспечения его устойчивой экспрессии в течение длительного периода. За последние два десятилетия было разработано множество вирусных и невирусных методов доставки генетического материала в клетки. Наиболее широко изученные вирусные векторы включают аденовирус, аденоассоциированный вирус (ААВ) и лентивирус. Выбор вектора имеет решающее значение и зависит от конкретного применения, учитывая такие факторы, как специфичность тканей (тропизм), ёмкость полезной нагрузки (размер клонирования) и проблемы безопасности, включая риски воспаления и онкогенеза (генотоксичность и др.) [14, 15]. Векторы ААВ особенно интересны для генной терапии из-за их минимального иммунного ответа, что делает их пригодными для широкого спектра заболеваний человека. ААВ-векторы могут инфицировать не делящиеся клетки, а его генетический материал преимущественно остаётся эпизодическим, избегая интеграции в ДНК хозяина [14]. Основным преимуществом ААВ-векторов является наличие различных подтипов, каждый из которых имеет тропность к заражению специфических тканей. Например, известно, что вектор ААВ2 нацелен на мышцы, печень, ЦНС и сетчатку, тогда как ААВ8 более специфичен для печени, сетчатки, ЦНС, поджелудочной железы и сердца [16].

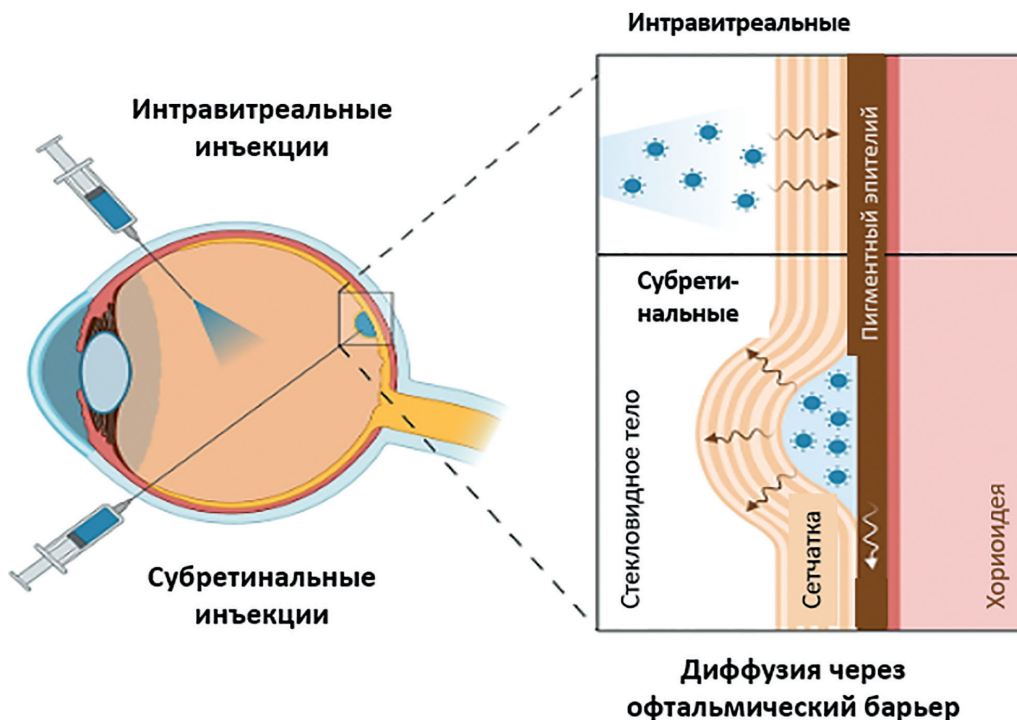
Потенциальные разрабатываемые лекарственные препараты прежде всего различаются методом введения. На сегодняшний день субретинальная инъекция является стандартным методом введения глазной генной терапии, но она требует специальной предо-

перационной подготовки и высокой квалификации офтальмохирурга, который проводит эту манипуляцию в операционной [10, 11, 17]. Изучаются альтернативные пути, такие как супрахориоидальная и интравитреальная доставка, чтобы избежать осложнений, связанных с процедурами витрэктомии *pars plana* [18].

### **Генная терапия для влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Gene therapy for wet age-related macular degeneration**

Генная терапия обладает способностью непрерывно генерировать желаемый белок, такой как эндогенный анти-VEGF, и, таким образом, предлагает перспективу облегчения бремени лечения частых интравитреальных инъекций за счёт длительного терапевтического эффекта. Исходя из уже имеющихся данных становится ясно, что часть пациентов, даже при условии генной терапии, должна получать поддерживающие дозы анти-VEGF препаратов.

Surabgene lomparvovec (Sura-vec, ABBV-RGX-314) — это генная терапия, разрабатываемая компаниями REGENXBIO (США) и AbbVie (США), в которой используется вектор аденоассоциированного вируса 8, доставляющий трансген, кодирующий ранибизумаб-подобный фрагмент моноклонального антитела против VEGF, в сетчатку. В настоящее время терапия исследуется в виде однократной субретинальной или супрахориоидальной инъекции для получения устойчивой клеточной экспрессии белка анти-VEGF.



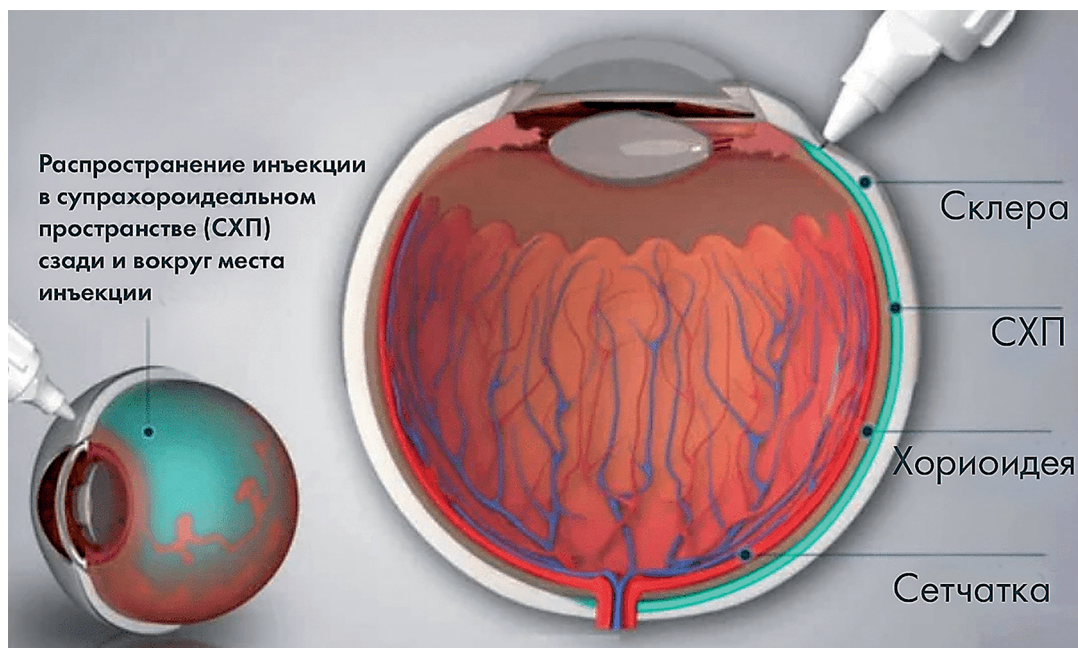
**Рис. 1.** Разница между интравитреальными и субретинальными инъекциями [19]  
**Fig. 1.** Difference between intravitreal and subretinal injections [19]

Недавно были опубликованы результаты открытого многокогортного исследования фазы I/IIa, в котором сообщалось о положительных результатах безопасности и эффективности при однократном введении субретинального препарата ABBV-RGX-314 при нВМД. Эффект от лечения наблюдался в течение 2 лет. В исследовании было 5 когорт, в зависимости от дозировки ( $3 \times 10^9$  vg/глаз,  $1 \times 10^{10}$  vg/глаз,  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз,  $1,6 \times 10^{11}$  vg/глаз,  $2,5 \times 10^{11}$ ). Не было отмечено иммунных реакций или воспаления, кроме ожидаемых после обычной витрэктомии, но было одно осложнение, которое возможно связано именно с воздействием препарата. Дозы  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз или выше привели к устойчивым концентрациям белка RGX-314 внутри глаза и стабилизацию или улучшение остроты зрения и центральной толщины сетчатки с небольшим количеством или без дополнительных инъекций против VEGF-A у большинства участников [20]. Сейчас проходят рандомизированные, частично маскированные, контролируемые исследования ATMOSPHERE (фаза IIb/III) и ASCENT (фаза III), в которых будут оценены средние значения изменения МКОЗ от исходного уровня до 54 недель. Сравнение проведут между двумя субретинальными дозировками ABBV-RGX-314 и ранибизумабом и афлиберцептом, вводимыми раз в месяц, интравитреально [21, 22]. Основные данные, оценивающие безопасность и эффективность при субретинальной форме доставки Sura-vec ожидаются в 2026 году [23].

В процессе работы исследование фазы II AAVIATE, которое представляет собой многоцентровое, открытое, рандомизированное, активно контролируемое

исследование с повышением дозы, изучающее эффективность, безопасность и переносимость супрахориоидального препарата ABBV-RGX-314 с использованием микроинъектора Clearside Suprachoroidal Space в сравнении с ежемесячным интравитреальным ранибизумабом. В исследовании RGX-314 вводят в трёх дозах:  $2,5 \times 10^{11}$  (когорты 1),  $5 \times 10^{11}$  (когорты 2 и 3) и  $1 \times 10^{12}$  (когорты 4–6) геномных копий на глаз. Промежуточные данные, опубликованные REGENXBIO, показали, что более половины пациентов в группах 4–6 достигли 80 % снижения годовой частоты инъекций (т. е. среднего количества инъекций анти-VEGF в год) и 50 % безинъекционной частоты в течение 6 месяцев после однократной супрахориоидальной инъекции ABBV-RGX-314. Лёгкое внутриглазное воспаление возникало с одинаковой частотой при обеих дозировках. Ранние результаты подтверждают многообещающий потенциал Sura-vec в качестве единоразовой инъекции, которая может обеспечить долгосрочную эффективность и безопасность при нВМД [20, 23, 24].

**Ихо-век (иксобероген соропарвовек, ixoberogene soroparvovect, ранее ADVM-022)**, разрабатываемый компанией Adverum Biotechnologies Inc., США, представляет собой интравитреальную генную терапию с использованием AAB2,7m8, доставляющий трансген, кодирующий последовательность аналогичную афлиберцепту [25]. OPTIC, многоцентровое исследование фазы I, направленное на оценку безопасности и переносимости Ихо-век у пациентов с нВМД. Участники были распределены по четырём когортам, различающимся дозировкой иксоберогена соропарвовек



**Рис. 2.** Введение микроиглы в супрахориоидальное пространство [18]  
**Fig. 2.** Insertion of a microneedle into the suprachoroidal space [18]

( $2 \times 10^{11}$  или  $6 \times 10^{11}$ , vg/глаз) и либо пероральным преднизолоном, либо местным дифлупреднатом в качестве профилактических стероидов. Большинство нежелательных явлений, возникающих при глазном лечении, были лёгкими (84 %) или умеренными (16 %) и зависимыми от дозы, при этом чаще всего сообщалось о клетках в передней камере и стекловидном теле [25]. В исследовании OPTIC у пациентов, получавших обе тестируемые дозы, уровень афлиберцепта сохранялся в течение 4,5 лет и демонстрировал впечатляющую эффективность: частота инъекций анти-VEGF-препаратов снизилась на 86 % в группе  $2 \times 10^{11}$  vg/глаз. Зрение сохранялось, а анатомические показатели улучшались в течение всего трёхлетнего исследования. Почти 50 % пациентов в группе  $2 \times 10^{11}$  vg/глаз не нуждались в дополнительных поддерживающих инъекциях анти-VEGF препаратов [26, 27].

В продолжающемся исследовании фазы II LUNA изучается безопасность и эффективность Ixovesc в дозе  $2 \times 10^{11}$  vg/глаз и более низкой дозе  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз в сочетании с усиленной профилактикой кортикостероидами. Были обнародованы многообещающие предварительные результаты исследования LUNA, при этом обе дозы сохраняют визуальные и анатомические результаты. Через 52 недели при дозах  $2 \times 10^{11}$  и  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз было достигнуто снижение годовой частоты поддерживающих инъекций анти-VEGF препаратами на 92 и 88 %, без инъекций 54 и 69 %, соответственно. Были отмечены лишь незначительные воспалительные реакции, которые были купированы при применении местных кортикостероидов. Других значимых офтальмологических нежелательных лекарственных реакций не было. Во второй половине года компания Adverum инициировала исследование III фазы, ARTEMIS, где планируется сравнение Ixovesc в дозировке  $6 \times 10^{10}$  vg/глаз с афлиберцептом [27].

**4D-150 (4D Molecular Therapeutics, 4DMT, США)** — представляет собой интравитреальный капсид R100, полученный от нечеловеческих приматов. Он несёт сразу два трансгена: один кодирует афлиберцепт, проявляющий свою активность в отношении VEGF-A, VEGF-B и плацентарного фактора роста (placental growth factor; PlGF), второй кодирует микроРНК VEGF-C, которая путём интерференции нарушает процесс его синтеза [28]. PRISM представляет собой проспективное, многоцентровое исследование фазы I/II рандомизированное, контролируемое, маскированное, изучающее безопасность и переносимость 4D-150 при нВМД. Препарат применялся совместно с кортикостероидами, для профилактики внутриглазного воспаления [28]. Результаты фазы I, продолжительностью 36 месяцев, показали, что все три когорты доз в составе  $3 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^{10}$  и  $6 \times 10^9$  vg/глаз 4D-150 были безопасными и хорошо переносимыми. В когорте  $3 \times 10^{10}$  vg/глаз наблюдалось общее снижение средней годовой частоты инъекций анти-VEGF на 96,7, а 80 % не

нуждались в поддерживающих дозах афлиберцепта [28]. Промежуточные результаты фазы II (PRISM) соответствовали всем ключевым конечным точкам в течение 24 недель, и когорта  $3 \times 10^{10}$  vg/глаз продемонстрировала сопоставимые и стабильные цифры остроты зрения и более выраженную эффективность, и стабильность в плане толщины центральной зоны сетчатки по сравнению с группой афлиберцепта. В процессе работы исследование 4FRONT-1, которое представляет собой многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы. Длительность исследования 52 недели. Будет проведено сравнение эффективности, безопасности и количества инъекций по сравнению с афлиберцептом. Второе исследование III фазы, 4FRONT-2, имеет идентичный дизайн с 4FRONT-1, но будет оценивать основные фармакологические показатели 4D-150 как у «наивных», так и у продолжающих лечение пациентов. Ожидается, что 4FRONT-2 начнётся в третьем квартале 2025 года. Данные по первичным конечным точкам обоих испытаний ожидаются в первой половине 2027 года [29].

**EXG102-031 (Exegenesis Bio, Lower Gwynedd Township, США)** является субретинальной инъекцией генной терапии на основе рекомбинантного AAV вектора экспрессирующей ангиопоэтиновый (Ang) домен и гибридный белок рецептора VEGF (ABD-VEGFR), которые связывают и нейтрализуют все известные подтипы VEGF и Ang-2 [30]. В настоящее время EXG102-031 проходит открытое исследование фазы I/IIa с повышением дозы, предназначенное для оценки его безопасности и эффективности при нВМД [30].

**FT-003 (Frontera Therapeutics, США)** это генная терапия, представляющая собой субретинальную инъекцию на основе рекомбинантного AAV вектора. При воздействии на клетки сетчатки продуцируется рекомбинантный слитый белок, гомологичный афлиберцепту. FT-003 исследуется в открытом одноцентровом исследовании I фазы с целью оценки его безопасности, переносимости и предварительной эффективности у пациентов с нВМД [31]. В 2024 году FT-003 был одобрен для участия во II фазе исследований как нВМД в Китае [32].

**KN631 (Chengdu Origen Biotechnology, США)** — это генная терапия в виде субретинальной инъекции, рекомбинантный AAV вектор (серотип 8), разработанный для производства белка слияния рецепторов VEGF человека, состоящего из домена 2 VEGFR1, домена 3 и домена 4 VEGFR2, а также Fc-домена иммуноглобулина человека IgG1 со сродством связывания с VEGF-A, VEGF-B и PlGF. В доклинических исследованиях на приматах субретинальная доставка KN631 в низкой концентрации  $3 \times 10^8$  vg/глаз продемонстрировала значительное удержание терапевтических концентраций белка в сетчатке, останавливая развитие и прогрессирование неоваскуляризации [33]. Более того, устойчивая экспрессия терапевтического гена

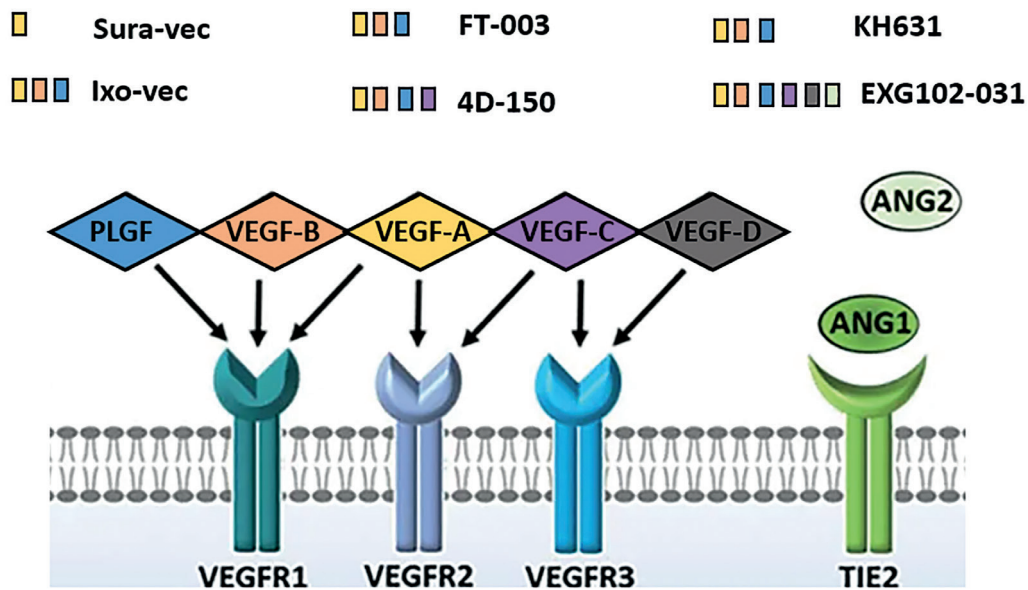


Рис. 3. Основные мишени препаратов для генной терапии [42]  
Fig. 3. Main targets of gene therapy drugs [42]

наблюдалась в течение более 96 недель. Клиническое исследование I фазы, VAN-2201, представляет собой непрерывное, многоцентровое, открытое клиническое исследование с повышением дозы для оценки безопасности и переносимости KH631 в пяти когортах доз у пациентов с нВМД. В конце 2024 года были опубликованы предварительные результаты исследований в 3 когортах. При годовом наблюдении за пациентами при терапии KH631 были отмечены хорошие профили эффективности и безопасности [34].

**OLX10212 (OliX Pharmaceuticals, Республика Корея)** представляет собой химически модифицированную асимметричную интерферентную РНК (siRNA), которая может напрямую проникать в клетки без носителя для доставки, чтобы ингибировать воспалительные пути. Препарат вводят посредством одной интравитреальной инъекции. О конкретных мишенях пока информации нет. В текущем многоцентровом исследовании фазы I с однократной дозой и повышением дозы оценивается безопасность и переносимость OLX10212 при уровнях доз от 100 мкг/глаз/50 мкл до 950 мкг/глаз/50 мкл. Главная цель исследования — оценка эффективности и фармакокинетики однократных и многократных инъекций у пациентов с нВМД [35]. Компания OliX Pharmaceuticals недавно объявила о положительных данных по безопасности и предварительных результатах эффективности этого исследования, включая отсутствие признаков воспаления, изменений внутриглазного гомеостаза или системных эффектов у всех пациентов. В исследовании также были определены уровни доз, подходящие для оценки эффективности тестирования в будущих клинических испытаниях [36].

**JNJ-1887 (JNJ-81201887, HMR-59, Бельгия)** является лекарственным генным препаратом, который представляет собой рекомбинантный AAB2. Его вводят интравитреально. JNJ-1887 увеличивает экспрессию растворимой формы CD59 (sCD59), которая ингибирует образование мембранного атакующего комплекса (membrane attack complex, MAC), процесса, участвующего в патогенезе ВМД, демонстрируя корреляцию с тяжестью заболевания и повреждением пигментного эпителия сетчатки. JNJ-1887 находится в стадии разработки для лечения нВМД и географической атрофии (ГА), вторичной по отношению к сухой ВМД. Два исследования I фазы, 1001 и 1002, продемонстрировали безопасность JNJ-1887 у пациентов с ГА и нВМД, соответственно [37]. Испытание 1002 представляло собой открытое многоцентровое исследование в течение 24 месяцев, в котором приняли участие 25 пациентов с нВМД, ранее не получавшими лечения. Пациенты получали начальную инъекцию анти-VEGF с последующей однократной интравитреальной инъекцией JNJ-1887 в дозах  $3,56 \times 10^{11}$  или  $1,071 \times 10^{12}$  vg/глаз, с определённой по протоколу схемой пероральной профилактики кортикостероидами. Было зарегистрировано четыре случая воспаления глаз, все они были лёгкой или умеренной степени тяжести и прошли после короткого курса пероральных стероидов и топических стероидов [38]. Предварительные результаты показали, что 18,2 % пациентов, получавших более низкую дозу, не нуждались в повторном лечении в течение первых 6 месяцев [39]. Эти ранние результаты свидетельствуют о том, что JNJ-1887 может предложить терапевтическое преимущество по сравнению с другими методами лечения пациентов,

испытывающих одновременно нВМД и ГА в одном глазу, что задокументировано в различных клинических исследованиях [40].

На сегодняшний день наиболее изученными являются три препарата для генной терапии, Sura-vec, Ixo-vec и 4D-150. По результатам пройденных исследований можно утверждать, что эти препараты имеют высокий терапевтический потенциал и приемлемый профиль безопасности. EXG102-031 — это препарат с самым широким спектром действия, но пока мало данных о его основных фармакологических свойствах. Для оценки эффективности и безопасности новой группы препаратов необходимы долгосрочные исследования. Генная терапия вирусным вектором является многообещающим подходом, подчёркивающий значительный прогресс в изменении стратегий лечения нВМД.

#### **Генная терапия при сухой форме возрастной макулярной дегенерации / Gene therapy for dry age-related macular degeneration**

Географическая атрофия (ГА) представляет собой прогрессирующее проявление сухой ВМД, характеризующееся дегенерацией фоторецепторов, пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляров. Бремя болезни, связанной с географической атрофией, является значительным, что сильно влияет на качество жизни как пациентов, так и их близких [41, 42]. Прогноз для пациентов с ГА, ассоциированного с прогрессирующей сухой ВМД, сильно изменился в связи с недавним одобрением двух ингибиторов интравитреального комплемента: пегцетакоптана (Syfovre, Apellis Pharmaceuticals, США) и авацинкаптад пэгола (Izveray, Astellas Pharma, Япония) [43, 44]. Эти препараты действуют путём ингибирования каскада комплемента, который участвует в начале гибели клеток пигментного эпителия сетчатки, приводящей к ГА. Однако один из основных минусов их применения — необходимость в ежемесячных интравитреальных инъекциях в первый год терапии, далее раз в 2 месяца в течение неопределённого срока. Генная терапия вызывает большой интерес благодаря своему потенциалу в качестве препарата с более длительными интервалами между инъекциями для лечения ГА.

Ранее в статье было указано о JNJ-1887 в формате влажной ВМД. Это генный препарат для интравитреального введения, представляет собой рекомбинантный AAV2 вектор для эндогенного увеличения экспрессии sCD59. В дополнение к нВМД, JNJ-1887 находится в стадии разработки для лечения ГА на фоне сухой ВМД. Испытание 1001 представляло собой открытое одноцентровое исследование, продолжавшееся 24 месяца, в котором приняли участие 17 пациентов с ГА в трёх группах доз: низкая ( $3,56 \times 10^{10}$  vg/глаз;  $n = 3$ ), промежуточная ( $1,07 \times 10^{11}$  vg/глаз;  $n = 3$ ) и высокая ( $3,56 \times 10^{11}$  vg/глаз;  $n = 11$ ) [37, 38]. Лёгкая

степень внутриглазного воспаления наблюдалась у пяти пациентов. Эти случаи контролировались путём наблюдения до разрешения или местного лечения кортикостероидами. Исследование показало, что у большинства пациентов в группе высоких доз скорость прогрессирования ГА была ниже, чем у контрольной группы. Не было отмечено ни одного случая перехода во влажную форму ВМД [45].

В настоящее время компания Janssen Pharmaceutica набирает пациентов с ГА на фоне сухой ВМД в исследование фазы IIb PARASOL [46]. Компания планирует набрать 300 участников и распределить их в когорты, одна из которых — плацебо. Один из основных критериев, по которым будет оцениваться эффект — это площадь развития ГА в течение 18 месяцев. Препарат JNJ-1887 получил статус Fast Track от FDA и обозначение Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) от EMA [48].

OCU410 (AAV-hRORA, Ocugen, США) использует систему доставки AAV вектора для транспортировки гена RORA (Related Orphan Receptor A, RAR, связанный орфанный рецептор A) в сетчатку. Белок RORA играет решающую роль в метаболизме липидов, уменьшая отложения липофусцина и окислительный стресс. Он имеет противовоспалительные свойства и подавляет систему комплемента, о чём свидетельствуют исследования *in vitro* и на животных моделях [48, 49]. Исследование ArMaDa фазы I/II направлено на оценку безопасности одностороннего субретинального введения OCU410 у лиц с ГА и будет проводиться в две фазы. Фаза I включает в себя многоцентровое открытое исследование с диапазоном доз, включающее три уровня дозы: низкая доза ( $2,5 \times 10^{10}$  vg/мл), средняя доза ( $5 \times 10^{10}$  vg/мл) и высокая доза ( $1,5 \times 10^{11}$  vg/мл). Фаза II представляет собой рандомизированное исследование, в котором пациенты будут случайным образом распределены либо в одну из двух групп лечения OCU410, либо в контрольную группу, не получавшую лечения. Недавно компания Ocugen объявила, что исследование ArMaDa фазы I/II с участием 60 человек показало, OCU410 обладает благоприятным профилем безопасности, не вызывает серьёзных побочных эффектов и позволяет на 44 % сократить рост очагов поражения по сравнению с глазами, не получавшими лечения, а также значительно улучшить зрительные функции. Компания планирует провести ключевое исследование третьей фазы в 2026 году, а к 2028 году подать документы в регулирующие органы [50].

4D-175 (ранее sCFH, 4D Molecular Therapeutics, США) является кандидатом на терапию для ГА с использованием запатентованного ретинотропного вектора R100 для переноса трансгена, кодирующего короткую форму фактора комплемента человека H (sCFH). sCFH является сокращённой и оптимизированной формой фактора комплемента H (CFH), главного ингибитора и регулятора воспалительной

системы комплемента. Мутации гена *CFH* были идентифицированы как значимые генетические факторы риска развития ВМД, включая ГА. Примерно 75 % пациентов с ГА являются носителями вариантов *CFH* высокого риска, которые снижают ингибиторную функцию комплемента и приводят к повышенной активности пути комплемента. Кроме того, 4DMT объявила, что подача заявки на исследование нового препарата (IND) ожидается во втором квартале 2024 года, а начало фазы I ожидается во втором полугодии 2024 года [51]. О промежуточных результатах этого исследования пока нет информации.

Генная терапия географической атрофии является многообещающим направлением современной медицины. Наиболее перспективные препараты находятся на ранних стадиях исследований и однозначно сделать вывод об их терапевтических перспективах, пока не представляется возможным. Необходимо помнить, что при выраженной ГА даже применение генной терапии не позволит значительно повлиять на функциональный результат, поскольку в этой стадии заболевания сетчатка имеет безвозвратные повреждения фоторецепторов.

**Проблемы применения генной терапии при терапии возрастной макулярной дегенерации /  
Problems of using gene therapy in the treatment of age-related macular degeneration**

Генная терапия имеет значительные перспективы для лечения ВМД, но необходимо обозначить определённые риски. Новые данные о безопасности и эффективности генной терапии ВМД обнадеживают, но отсутствие долгосрочных результатов вызывает беспокойство по поводу потенциальных нежелательных лекарственных реакций и долгосрочной эффективности воздействия этих методов лечения. Кроме того, процесс точной доставки терапевтического гена в определённые клетки сетчатки остаётся сложным. Несмотря на значительный прогресс в совершенствовании методов внутриглазной доставки, универсально успешный и последовательный метод нацеливания на клетки сетчатки у всех пациентов ещё не установлен [14, 52].

Существенная проблема возникает из-за реакции иммунной системы на вирусные векторы, используемые в генной терапии, которые могут быть определены как чужеродные, и вызывать воспалительную реакцию. Степень этого воспаления может варьироваться от лёгкой до тяжёлой, на которую влияют такие факторы, как дозировка, способ доставки, тип вирусного вектора, промотор и конкретный доставленный ген. Например, аденовирусные векторы, как правило, провоцируют более сильный воспалительный ответ по сравнению с аденоассоциированными вирусными векторами. Присутствие нейтрализующих антител в крови пациента может препятствовать способности вирусного

вектора эффективно доставлять терапевтический ген, при этом распространённость этих антител варьируется в зависимости от различных серотипов ААВ вектора [53, 54]. Для сравнения, пожилые пациенты с возрастной макулярной дегенерацией часто имеют повышенное базовое воспаление глаз и ранее существовавшие анти-ААВ антитела, которые могут ухудшить иммунный ответ и уменьшить терапевтический эффект [55–57]. Дозозависимое воспаление глаза — побочный эффект, наблюдаемый в клинических исследованиях генной терапии глаза, — представляет опасность при любом способе введения, включая субретинальное, супрахориоидальное и интравитреальное введение [58, 59].

Для купирования внутриглазной воспалительной реакции при генной терапии глаза требуется применение местных или системных стероидов. Проблемы, связанные с развитием иммунного ответа на вирусный вектор, вызывают особые опасения при введении препарата у пациентов с двусторонним поражением глаз [60].

Известно, что субретинальные инъекции могут привести к меньшему риску внутриглазного воспаления по сравнению с интравитреальными инъекциями. Однако возникшее воспаление после интравитреальной генной терапии обычно хорошо реагирует на лечение, потенциал этих осложнений всё ещё изучается. Субретинальная инъекция, подвергается меньшему риску воспаления переднего сегмента глаза, но несёт риск локализованной атрофии сетчатки и пигментных изменений, особенно с более высокими дозами вектора.

Клинический опыт в исследовании Sura-vec с ААВ8 вектором выявил благоприятный профиль безопасности, без клинически значимых иммунных реакций, помимо тех, которые связаны с самой процедурой витрэктомии [55–57]. Был зарегистрирован один случай выраженной потери зрения, вызванный изменением в пигментном эпителии сетчатки, при высокой дозе вектора. Бессимптомные периферические дефекты в пигментном эпителии наблюдались у нескольких пациентов, получавших от умеренной до высокой дозы. Хотя этот метод обеспечивает очень точную доставку в субретинальное пространство, он представляет техническую трудность для пожилых пациентов с ВМД при наличии тонкой или атрофической сетчатки и, следовательно, более высокий риск повреждения или других осложнений.

При интравитреальной инъекции чаще возникают воспаления переднего сегмента глаза, такие как передний увеит и витреит. Это наблюдалось в клинических испытаниях Ixo-vec, где данные фазы I/II показали до 40 % возникновения переднего увеита при высоких дозах. Большинство воспалительных реакций были от лёгкой до умеренной степени тяжести и хорошо реагировали на местные кортикостероиды, не было случаев воспаления, угрожающего зрению [55–57].

Сложный характер процедур введения генной терапии и их высокая стоимость поднимают вопросы о практичности широкого применения, что потенциально приводит к этическим проблемам по поводу доступности лечения [61]. Эти проблемы подчёркивают важность продолжения исследований для совершенствования методов доставки, снижение частоты иммунных реакций и снижения затрат на то, чтобы сделать эти методы лечения более доступными.

Таким образом, генная терапия предлагает обнадеживающий путь для терапии ВМД, но связанные с этим проблемы и риски подчёркивают необходимость текущих исследований и разработок. Обеспечение безопасности, эффективности и доступности этих методов лечения будет иметь решающее значение для их успеха в качестве долгосрочного решения для ВМД.

### **Заключение / Conclusion**

Область генной терапии заболеваний сетчатки, быстро развивается, предлагая многообещающие альтернативы текущим стандартам лечения. Тем не менее важно признать проблемы и ограничения, которые сопровождают разработку и внедрение генной терапии.

При генной терапии глаза могут возникать серьёзные проблемы, такие как внутриглазное воспаление и иммунный ответ. Кроме того, важен и путь введения таких препаратов. Субретинальное введение требует

высокой квалификации хирурга, и в редких случаях при высоких дозировках препарата, может приводить к атрофии сетчатки. Интравитреальные инъекции проще в проведении, однако имеют повышенный риск возникновения внутриглазного воспаления. Определение оптимальных дозировок, обеспечивающих баланс между клинической эффективностью и минимизацией воспалительной реакции, позволит существенно снизить риски для пациентов, проходящих генную терапию глаза, и, следовательно, оптимизировать продолжительность, интенсивность и способ введения стероидов.

Такие факторы, как безопасность, путь использования, оптимальные режимы дозирования, долгосрочная эффективность и доступность этих инновационных методов лечения, требуют дальнейшего изучения и рассмотрения. Будущие исследования будут сосредоточены на уточнении конструкции векторов, выборе соответствующих промоторов и оптимизации методов доставки при тщательном управлении рисками, связанными с длительной экспрессией белков, которые ингибируют ангиогенез или систему комплемента.

Несмотря на сохраняющиеся проблемы, достижения в области генной терапии, представленные в этой статье, позволяют заглянуть в будущее, в котором терапия заболеваний сетчатки трансформируется и даёт надежду на улучшение результатов и качества жизни пациентов во всём мире.

---

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Участие авторов**

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Мошетова Л. К. — разработка модели, финальное утверждение рукописи; Сошина М. М. — разработка модели, сбор данных, анализ, написание текста.

#### **Финансирование**

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

### **ADDITIONAL INFORMATION**

#### **Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Authors' participation**

All authors participated in the development of the concept and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. Moshetova LK — model development, final approval of the manuscript; Soshina MM — model development, data collection, analysis, writing the text.

#### **Funding**

This work was not supported by sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мошетова Лариса Константиновна** — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: 0000-0001-5081-414X  
РИНЦ SPIN-код: 5697-6825

**Сошина Мария Михайловна** — к. м. н., медицинский советник Медицинского департамента АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
e-mail: greenmaha@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-7886-7702  
РИНЦ SPIN-код: 3177-3060

ABOUT THE AUTHORS

**Larisa K. Moshetova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ophthalmology, President of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Moscow  
ORCID ID: 0000-0001-5081-414X  
RSCI SPIN code: 5697-6825

**Maria M. Soshina** — Cand. Sci. (Med.), Medical advisor, Medical Department R-Pharm Group, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
e-mail: greenmaha@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-7886-7702  
RSCI SPIN code: 3177-3060

Список литературы / References

1. Макулярная дегенерация возрастная: клинические рекомендации РФ, 2024. [Age-related macular degeneration: clinical guidelines of the Russian Federation, 2024. (In Russ.).]
2. Bauml CR. Wet age-related macular degeneration: treatment advances to reduce the injection burden. *Am J Manag Care*. 2020 May;26(5 Suppl):S103-S111. doi: 10.37765/ajmc.2020.43435.
3. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Алхарки Л. Современные тенденции анти-VEGF -терапии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(3-2):46-50. [Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Alkharki L. Modern trends in anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(3-2):46-50. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202313903246.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00050-4.
5. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
6. Зайцевой О.В., Нероева Н.В. Заболевания сетчатки в цифрах федеральной статистики Российской Федерации» на конференции / Достижения и перспективы офтальмологии: Национальный конгресс с международным участием; март 4-5, 2025; Москва. [Zaitseva O.V., Neroeva N.V. "Retinal diseases in the figures of federal statistics of the Russian Federation" at the conference / Achievements and Prospects of Ophthalmology: National Congress with International Participation; March 4-5, 2025; Moscow (In Russ.).] Доступно по: [https://ovis.ru/media/filer\\_public/f4/95/f495e1f4-3cfa-4b8f-8de4-6f1df54a0b03/retinal\\_diseases\\_in\\_russia\\_2025\\_newsorganum\\_visus.pdf](https://ovis.ru/media/filer_public/f4/95/f495e1f4-3cfa-4b8f-8de4-6f1df54a0b03/retinal_diseases_in_russia_2025_newsorganum_visus.pdf). Ссылка активна на 26.07.2025.
7. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. The Port Delivery System with ranibizumab-journey of mitigating vitreous hemorrhage. *Eye (Lond)*. 2022 Mar;36(3):488-489. doi: 10.1038/s41433-021-01830-5.
8. Sarkar A, Dyawanapelly S. Nanodiagnosics and Nanotherapeutics for age-related macular degeneration. *J Control Release*. 2021 Jan 10;329:1262-1282. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.054.
9. Sarkar A, Jayesh Sodha S, Junnuthula V, et al. Novel and investigational therapies for wet and dry age-related macular degeneration. *Drug Discov Today*. 2022 Aug;27(8):2322-2332. doi: 10.1016/j.drudis.2022.04.013.
10. Rowe LW, Ciulla TA. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel)*. 2024 Jun 1;15(6):720. doi: 10.3390/genes15060720.
11. Лукстурна (Luxturna). Доступно по: [https://medi.ru/instrukciya/luksturna\\_27146/](https://medi.ru/instrukciya/luksturna_27146/) Ссылка активна на 26.07.2025.

12. Wang JH, Zhan W, Gallagher TL, Gao G. Recombinant adeno-associated virus as a delivery platform for ocular gene therapy: A comprehensive review. *Mol Ther*. 2024 Dec 4;32(12):4185-4207. doi: 10.1016/j.ythte.2024.10.017.
13. Kolesnik VV, Nurtdinov RF, Oloruntimehin ES, et al. Optimization strategies and advances in the research and development of AAV-based gene therapy to deliver large transgenes. *Clin Transl Med*. 2024 Mar;14(3):e1607. doi: 10.1002/ctm2.1607.
14. Hushmandi K, Lam HY, Wong WM, et al. Gene therapy for age-related macular degeneration: a promising frontier in vision preservation. *Cell Commun Signal*. 2025 May 20;23(1):233. doi: 10.1186/s12964-025-02246-4.
15. Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*. 2021 Feb;105(2):151-157. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316195.
16. Lisowski L, Tay SS, Alexander IE. Adeno-associated virus serotypes for gene therapeutics. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct;24:59-67. doi: 10.1016/j.coph.2015.07.006.
17. Peng Y, Tang L, Zhou Y. Subretinal Injection: A Review on the Novel Route of Therapeutic Delivery for Vitreoretinal Diseases. *Ophthalmic Res*. 2017;58(4):217-226. doi: 10.1159/000479157.
18. Wan CR, Muya L, Kansara V, Ciulla TA. Suprachoroidal Delivery of Small Molecules, Nanoparticles, Gene and Cell Therapies for Ocular Diseases. *Pharmaceutics*. 2021 Feb 22;13(2):288. doi: 10.3390/pharmaceutics13020288.
19. Carvalho C, Lemos L, Antas P, Seabra MC. Gene therapy for inherited retinal diseases: exploiting new tools in genome editing and nanotechnology. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2023 Sep 19;3:1270561. doi: 10.3389/fopht.2023.1270561.
20. Campochiaro PA, Avery R, Brown DM, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. *Lancet*. 2024 Apr 20;403(10436):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00310-6.
21. Study Details | Pivotal 1 Study of RGX-314 Gene Therapy in Participants with nAMD | ClinicalTrials.gov. [cited 2025 Aug 15]. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704921>.
22. Study Details | Pivotal 2 Study of RGX-314 Gene Therapy in Participants with nAMD | ClinicalTrials.gov. [cited 2025 Aug 15]. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05407636>.
23. AbbVie and REGENXBIO Announce Updates on the ABBV-RGX-314 Clinical Program. January 13, 2025. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://news.abbvie.com/2025-01-13-AbbVie-and-REGENXBIO-Announce-Updates-on-the-ABBV-RGX-314-Clinical-Program>.
24. REGENXBIO Announces Positive Interim Data from Phase II AAVIATE® Trial of ABBV-RGX-314 for the Treatment of Wet AMD Using Suprachoroidal Delivery | Regenxbio Inc. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://regenxbio.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/regenxbio-announces-positive-interim-data-phase-ii-aaviater/>
25. Regillo C.D. Ixo-vec (ixoberogene soroparvec) Intravitreal Gene Therapy for Neovascular AMD: 3-Year Results from the Phase 1 OPTIC Extension Trial and Preliminary Data from the Phase 2 LUNA Trial [PowerPoint slides]. AAO Retina Subspecialty. San Francisco, CA, United

- States. 2024. [cited 2025 Aug 15]. <https://adverum.com/wp-content/uploads/2023/11/ADVUM-AAO2023-OPTIC-LUNA.pdf>.
26. Khanani AM, Boyer DS, Wyckoff CC, et al. Safety and efficacy of ixoberogene soroparvovec in neovascular age-related macular degeneration in the United States (OPTIC): a prospective, two-year, multicentre phase 1 study. *EClinicalMedicine*. 2023 Dec 22;67:102394. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102394.
27. Adverum Biotechnologies Announces Positive 52-Week LUNA and 4-Year OPTIC Results, and Provides Key Pivotal Program Design Elements [cited 2026 Jun 24]. Режим доступа: <https://adverum.com/press-archive/adverum-biotechnologies-announces-positive-52-week-luna-and-4-year-optic-results-and-provides-key-pivotal-program-design-elements/>.
28. Khanani AM, Hershberger VS, Kay CN, et al. Interim results for the Phase 1/2 PRISM Trial evaluating 4D-150, a dual-transgene intravitreal genetic medicine in individuals with neovascular (wet) age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):5055.
29. 4DMT Announces First Patients Enrolled in 4FRONT-1 Phase 3 Clinical Trial Evaluating 4D-150 in Wet AMD. 2025 [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://4dmt.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/4dmt-announces-first-patients-enrolled-4front-1-phase-3-clinical>.
30. A Study of EXG102-031 in Participants With wAMD [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2024-01-09. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06183814>.
31. Gene Therapy for Wet AMD [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2023-04-26. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611424>.
32. FDA Frontera Receives FDA clearance for FT-003 Phase 2 IND in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Last Update Posted 2024-11-12. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://fronteratherapeutics.com/news/2023.html>.
33. Ke X, Jiang H, Li Q, et al. Preclinical evaluation of KH631, a novel rAAV8 gene therapy product for neovascular age-related macular degeneration. *Mol Ther*. 2023 Nov 1;31(11):3308-3321. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.09.019.
34. Stephen Huddleston, Shawn Patrick Shearn, Anna Maria Oughton, et al; VAN-2201: Phase 1 study of KH631 gene therapy for the treatment of wet AMD (NCT05657301). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66(8):6385.
35. Evaluation of OLX10212 in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2024-02-21. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643118?term=olix&rank=2>.
36. Olix [Internet]. Olix News [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: [https://olixpharma.com/eng/pr/news.php?ptype=view&idx=424&page=1&code=news\\_eng](https://olixpharma.com/eng/pr/news.php?ptype=view&idx=424&page=1&code=news_eng).
37. Lad EM, Chao DL, Pepio A, et al. Pooled Safety Analysis of a Single Intravitreal Injection of JNJ-1887 (Gene Therapy, AAVCAGsCD59) in Patients with Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):732. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2786197>
38. JNJ-81201887 Medical Information. [cited 2025 Jul 30]. Режим доступа: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/jnj-81201887/medical-content/phase-1-clinical-trials#biblioRef02>.
39. Dugel PU. Data on a Gene Therapy for Dry and Wet AMD. *Retinal Physician*. 2020;17:16-17.
40. Kaszubski P, Ben Ami T, Saade C, Smith RT. Geographic Atrophy and Choroidal Neovascularization in the Same Eye: A Review. *Ophthalmic Res*. 2016;55(4):185-93. doi: 10.1159/000443209.
41. Das N, Talcott KE. Tyrosine Kinase Inhibitors for Wet AMD and Diabetic Retinopathy. *Retinal Physician*. 2024;21:14-17.
42. Patel PJ, Ziemssen F, Ng E, et al. Burden of Illness in Geographic Atrophy: A Study of Vision-Related Quality of Life and Health Care Resource Use. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jan 8;14:15-28. doi: 10.2147/OPTH.S226425.
43. Heier JS, Lad EM, Holz FG, et al; OAKS and DERBY study investigators. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1434-1448. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01520-9.
44. Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, et al; GATHER2 trial investigators. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1449-1458. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01583-0.
45. Heier JS, Cohen MN, Chao DL, et al. Phase 1 Study of JNJ-81201887 Gene Therapy in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2024 Dec;131(12):1377-1388. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.06.013.
46. A Phase 2b, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Dose-Ranging, Sham-Controlled Clinical Trial to Evaluate Intravitreal JNJ-81201887 (AAVCAGsCD59) Compared to Sham Procedure for the Treatment of Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. ClinicalTrials.gov. Last Update Posted 2025-07-20. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05811351>.
47. Janssen to Highlight Innovation in Retinal Pipeline at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting [Internet]. Johnson & Johnson [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-to-highlight-innovation-in-retinal-pipeline-at-the-association-for-research-in-vision-and-ophthalmology-arvo-2023-annual-meeting>.
48. Singh DK, Kattala SS, Upadhyay AK. OCU410, a Potential Therapeutic for Dry-AMD, Suppresses Inflammatory Cytokine Gene Expression in Retinal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):80-A0053.
49. Singh DK, Nsaibia M, Kattala S, et al. Modifier Gene Approach Using OCU410 for Dry-AMD Therapy: One Gene-Multiple Targets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):755.
50. Ocugen Completes Phase 2 Enrollment in OCU410 Clinical Trial for Geographic Atrophy Treatment [Internet]. Nasdaq. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://www.nasdaq.com/articles/ocugen-completes-phase-2-enrollment-ocu410-clinical-trial-geographic-atrophy-treatment>.
51. 4DMT Announces FDA Clearance of IND Application for 4D-175 Genetic Medicine for the Treatment of Geographic Atrophy [4D Molecular Therapeutics] [Internet]. 4 DMT Investors and Media Release Details. [cited 2025 Jul 26]. Режим доступа: <https://4dmt.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/4dmt-announces-fda-clearance-ind-application-4d-175-genetic/>.
52. Trincão-Marques J, Ayton LN, Hickey DG, et al. Gene and cell therapy for age-related macular degeneration: A review. *Surv Ophthalmol*. 2024 Sep-Oct;69(5):665-676. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.05.002.
53. Mehta N, Robbins DA, Yiu G. Ocular Inflammation and Treatment Emergent Adverse Events in Retinal Gene Therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2021 Jul 1;61(3):151-177. doi: 10.1097/IIO.0000000000000366.
54. Zaiss AK, Liu Q, Bowen GP, et al. Differential activation of innate immune responses by adenovirus and adeno-associated virus vectors. *J Virol*. 2002 May;76(9):4580-90. doi: 10.1128/jvi.76.9.4580-4590.2002.
55. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2022 Feb;36(2):303-311. doi: 10.1038/s41433-021-01842-1.
56. Campochiaro PA, Avery R, Brown DM, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. *Lancet*. 2024 Apr 20;403(10436):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00310-6.
57. Nussenblatt RB, Lee RW, Chew E, et al. Immune responses in age-related macular degeneration and a possible long-term therapeutic strategy for prevention. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158(1):5-11.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.014.
58. Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Daultebekov D, Fischer MD. Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors — Implications for treatment success and safety. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jul;83:100915. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100915.
59. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Brown DM, et al; Tanzanite Study Group. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study. *Ophthalmol Retina*. 2018 Apr;2(4):320-328. doi: 10.1016/j.oret.2017.07.013.
60. Poulsen K, Hanna K, Nieves J, et al. Nonclinical study of ixo-vec gene therapy for nAMD supports efficacy for a human dose of 6E10 vg/eye and staggered dosing of fellow eyes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2025 Feb 10;33(1):101430. doi: 10.1016/j.omtm.2025.101430.
61. Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Глава 32. Этические вопросы генной терапии. В кн. Руководство по этике научных исследований / под общей ред. А.Л. Хохлова. Москва : Изд-во ОКИ, 2026. 764 с. ISBN 978-5-4465-4553-7. Режим доступа: <https://izdat-ok.ru/rukovodstvo-po-etike-nauchnykh-issledovaniy-2026>.