



Генетические маркеры эффективности анти-VEGF терапии при возрастной макулярной дегенерации

Бакунина Н. А.^{1,2}, Тучкова С. Н.³, Матюхин В. П.¹, Андержанова А. А.¹, Фролов М. А.²

¹ ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

⁴ Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель обзора — систематизировать и критически оценить современные данные о генетических маркерах, ассоциированных с эффективностью анти-VEGF терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД).

Методология. Проведён анализ литературных источников за период 2005–2025 гг., включая кандидатные исследования, метаанализы и полногеномные поиски ассоциаций (GWAS). Рассмотрены генетические варианты в генах *CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *VEGFA*, *KDR*, *IL8* и *SIRT1*.

Результаты. Наиболее воспроизводимые ассоциации с ответом на анти-VEGF терапию выявлены для полиморфизмов *CFH* rs1061170 (Y402H), *ARMS2* rs10490924, *IL8* rs4073 (-251A/T) и *VEGFA* rs699947. Согласно метаанализам, носительство риск-аллеля *CFH* rs1061170 ассоциируется со сниженным функциональным ответом (объединённый OR=1,34; 95 % ДИ 1,10–1,63). Однако величина эффекта мала, результаты варьируют между европейскими и азиатскими популяциями, а крупные РКИ не подтверждают клинической значимости отдельных SNP. Ни один из изученных маркеров не обладает достаточной предсказательной ценностью для самостоятельного использования в рутинной практике.

Заключение. Генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью анти-VEGF терапии при нВМД, имеют умеренный и гетерогенный эффект. Перспективным направлением является разработка полигенных прогностических моделей, комбинирующих данные о нескольких SNP с клиническими и томографическими параметрами.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; ген фактора комплемента H; ARMS2; HTRA1; интерлейкин-8; анти-VEGF препараты; полиморфизмы; аллельные варианты; фармакогенетика; персонализированная терапия

Для цитирования: Бакунина Н. А., Тучкова С. Н., Матюхин В. П., Андержанова А. А., Фролов М. А. Генетические маркеры эффективности анти-VEGF терапии при возрастной макулярной дегенерации. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(2):54–69. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0011>. EDN: ODYTQW.

Поступила: 03.05.2026. В доработанном виде: 01.06.2026. Принята к печати: 22.07.2026. Опубликовано: 30.07.2026.

Genetic markers of the effectiveness of anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration

Natalya A. Bakunina^{1,2}, Svetlana N. Tuchkova^{3,4}, Vasily P. Matyukhin¹, Anastasia A. Anderganova¹, Michael A. Frolov²

¹ N. I. Pirogov city clinical hospital № 1, Moscow, Russian Federation

² P. Lumumba Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ World-Class Genome Research Center «Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy», Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To systematically review and critically appraise current evidence on genetic markers associated with the efficacy of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration (nvAMD).

Methods. A literature analysis covering the period 2005–2025 was performed, including candidate gene studies, meta-analyses, and genome-wide association studies (GWAS). Genetic variants in *CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *VEGFA*, *KDR*, *IL8*, and *SIRT1* genes were examined.

Results. The most reproducible associations with anti-VEGF response were found for *CFH* rs1061170 (Y402H), *ARMS2* rs10490924, *IL8* rs4073 (-251A/T) и *VEGFA* rs699947 polymorphisms. According to meta-analyses, carriage of the *CFH* rs1061170 risk allele is associated with reduced functional response (pooled OR=1.34, 95 % CI 1.10–1.63). However, the effect size is modest, results differ between European and Asian populations, and large RCTs have not confirmed the clinical utility of single SNPs. None of the studied markers possess sufficient predictive value for standalone use in routine practice.

Conclusion. Genetic markers associated with anti-VEGF therapy efficacy in nvAMD show moderate and heterogeneous effects. The development of polygenic prognostic models combining multiple SNPs with clinical and imaging parameters is a promising direction.

Keywords: age-related macular degeneration; complement factor H gene; ARMS2; HTRA1; interleukin-8; anti-VEGF agents; polymorphisms; allelic variants; pharmacogenetics; personalized therapy

For citation: Bakunina NA, Tuchkova SN, Matyukhin VP, Anderganova AA, Frolov MA. Genetic markers of the effectiveness of anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(2):54–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0011>. EDN: ODYTQW.

Received: 15.06.2026. Revision received: 21.07.2026. Accepted: 28.07.2026. Published: 30.07.2026.

Введение / Introduction

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остаётся одной из ведущих причин потери центрального зрения у людей старших возрастных групп. По оценкам экспертов глобальная распространённость ВМД в популяции будет расти по мере старения населения: так, прогнозируемое значение распространённости ВМД составляет до 288 млн к 2040 году [1]. Клинически наибольшую угрозу представляет неоваскулярная («влажная») форма ВМД (нВМД), характеризующаяся развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), серозных и геморрагических отложений и быстрым снижением остроты зрения. В патогенезе нВМД ключевая роль принадлежит гиперактивации пути VEGF-A/VEGFR2, усиливающей ангиогенез и сосудистую проницаемость. Вклад в поддержание патологического фенотипа также вносят воспаление, дисрегуляция системы комплемента и сигнального пути Angiopoietin-2/Tie2 [2].

Интравитреальные препараты, ингибирующие VEGF (ранибизумаб, афлиберцепт, бrolucizумаб) и/или Ang-2 (фарицимаб — биспецифический

ингибитор VEGF-A/Ang-2), радикально изменили естественное течение нВМД: в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и реальной клинической практике позволяют стабилизировать и улучшать функциональные и анатомические исходы, снижая риск необратимой потери центрального зрения. При этом различия в молекулярных мишенях (лигандный «ловец» против антитела к VEGF-A; двойная блокада VEGF-A/Ang-2) определяют нюансы фармакодинамики и потенциальные предикторы ответа [3, 4]. Вместе с тем, несмотря на эффективность, вариабельность ответа остаётся высокой. По данным крупных многоцентровых исследований (MARINA, ANCHOR, CATT, VIEW), примерно 20–30 % больных не достигают клинически значимого улучшения зрения, а у части пациентов наблюдается первичная или вторичная резистентность к лечению [5, 6, 7]. Часть пациентов демонстрирует неполный или транзиторный ответ («tachyphylaxis»), требующий интенсификации лечения, смены молекулы («switch») или перехода на двойную блокаду (фарицимаб). Современные

обзоры подчёркивают многофакторную природу неоднородности исходов: острота зрения до интравитреального введения (ИВВ), своевременность начала терапии, размер/тип ХНВ, режим терапии и сопутствующая патология, определенные ОКТ (оптическая когерентная томография) — биомаркеры объясняют часть дисперсии. Значительную роль могут играть также и молекулярно-генетические особенности, определяющие индивидуальную чувствительность к ингибированию VEGF-зависимого ангиогенеза [8, 9, 10, 18].

За последние 10–15 лет накоплен массив исследований, посвящённых генетическим предикторам эффективности анти-VEGF-терапии при нВМД. Систематические обзоры и метаанализы указывают на ассоциации ряда однонуклеотидных вариантов (single nucleotide polymorphisms, SNPs) с функциональными и анатомическими (динамика центральной толщины сетчатки, наличие субретинальной/интравитреальной жидкости (SRF/IRF)) исходами: в частности, в генах *CFH* (система комплемента), *IL8*, *ARMS2/HTRA1* (локус 10q26), *VEGFA* и *KDR/VEGFR2* (путь VEGF) [2, 11, 12]. Однако направление и величина эффектов часто варьируют между когортами, что отражает гетерогенность дизайнов, состав когорт и различие схем лечения. На этом фоне остаётся актуальной задача независимой проспективной валидации и стандартизации фенотипов ответа. Параллельно появляются данные о редких вариантах значимого клинического эффекта (например, в генах *C10orf88* и *UNC93B1*), ассоциированных с выраженно худшим визуальным ответом на анти-VEGF у части пациентов — эти находки получены в исследованиях полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) [13, 14], что расширяет спектр потенциальных предикторов, но требуют подтверждения и оценки применимости в рутинной практике.

Цель / Objective

Цель настоящего обзора — систематизировать и критически оценить современные литературные данные о генетических маркерах, ассоциированных с эффективностью анти-VEGF-терапии при нВМД.

Механизмы действия анти-VEGF-препаратов и молекулярные мишени / Mechanisms of action of anti-VEGF drugs and molecular targets

Ангиогенез, регулируемый сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), является ключевым патогенетическим механизмом нВМД. Семейство VEGF включает несколько лигандов (VEGF-A, -B, -C, -D и PlGF), связывающихся с тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1 (FLT1), VEGFR-2 (KDR) и VEGFR-3 (FLT4). Наиболее значимым

для патогенеза хориоидальной неоваскуляризации считается каскад от VEGF-A к VEGFR-2 (KDR), активирующий внутриклеточные пути PI3K-AKT, MAPK/ERK, PLCγ — PKC, обеспечивающие пролиферацию эндотелия, проницаемость сосудов и формирование новых капилляров в хориокапиллярном комплексе [15, 16].

Избыточная экспрессия VEGF-A индуцируется гипоксией и воспалением в пигментном эпителии сетчатки (RPE) и хориокапиллярах, что ведёт к росту патологических сосудов под макулой. Помимо VEGF-зависимого ангиогенеза, в патогенезе участвуют воспалительные цитокины (IL-8, TNF-α), активация системы комплемента (в частности, через *CFH*), а также нарушения внеклеточного матрикса, в которых задействованы *HTRA1* и *ARMS2* [13, 17, 18, 19]. Гены *VEGF* и *CFH* входят в список генов, участвующих в пролиферативных процессах [20]. Анти-VEGF-терапия направлена на нейтрализацию VEGF-A либо блокирование его взаимодействия с рецепторами. Современные препараты реализуют этот эффект различными механизмами:

- ранибизумаб — гуманизированный Fab-фрагмент антитела к VEGF-A, обладающий высокой аффинностью и способностью проникать в сетчатку;
- афлиберцепт — рекомбинантный белок-«ловец» (VEGF-trap), состоящий из внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, связывает VEGF-A, VEGF-B и PlGF;
- бролуцизумаб — однодоменное антитело (scFv) к VEGF-A с малой молекулярной массой, обеспечивающее высокую тканевую концентрацию и пролонгированный эффект;
- фарицимаб — биспецифическое антитело, одновременно связывающее VEGF-A и Angiopoietin-2 (Ang-2), стабилизирующее сигнальный комплекс Tie2 и тем самым дополнительно снижающее сосудистую проницаемость и воспаление [21, 22].

Путь Ang-Tie2 дополняет VEGF-сигналинг и играет важную роль в регуляции стабильности сосудистой стенки. В норме Ang-1 активирует рецептор Tie2 (TEK), обеспечивая сосудистый гомеостаз; при ВМД повышается экспрессия Ang-2, которая конкурентно ингибирует Tie2, усиливая воспаление и утечку плазмы [23]. Блокада Ang-2 фарицимабом способствует реактивации Tie2-сигналинга и потенцирует эффект VEGF-ингибирования.

Эти биохимические различия обуславливают то, что варианты генов в путях VEGF-A/VEGFR2 и Ang-Tie2 могут влиять на индивидуальный ответ. Многочисленные исследования указывают на ассоциации аллельных вариантов *VEGF-A* (rs699947, rs3025039) и *KDR* (rs2071559, rs2305948)

с необходимостью в инъекциях и изменением остроты зрения после анти-VEGF-терапии [11]. Аналогично, генетическая вариабельность в *CFH* (ген фактора комплемента Н), *ARMS2/HTRA1* (локус 10q26), а также в воспалительных (*IL8*) и эпигенетических (*SIRT1*) путях может определять устойчивость или чувствительность к анти-VEGF терапии [14, 24].

Клиническая вариабельность ответа на анти-VEGF-терапию / Clinical variability in response to anti-VEGF therapy

Внедрение ингибиторов VEGF стало ключевым достижением в лечении нВМД. Крупные рандомизированные исследования MARINA, ANCHOR, VIEW, HAWK и HARRIER убедительно показали, что регулярное интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов приводит к стабилизации или улучшению остроты зрения у большинства пациентов [6, 7, 21, 25]. Тем не менее, несмотря на значительные успехи, отмечается выраженная межиндивидуальная вариабельность терапевтического ответа.

Под «ответом» на анти-VEGF-терапию традиционно понимают совокупность функциональных и анатомических изменений, оцениваемых по динамике остроты зрения и морфологическим (ОКТ) параметрам сетчатки. Функциональный ответ чаще всего определяется изменением числа букв по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), где прирост ≥ 10 –15 букв рассматривается как клинически значимый [5]. Изменение остроты зрения у пациентов с неоваскулярной формой ВМД в реальной клинической практике, например, при использовании Афлиберцепта в соответствии с инструкцией составляет +7–8 букв к концу первого года терапии. В исследовании VIEW этот показатель составил +8,4 буквы (7,5 инъекций в течение одного года) [25]. Анатомический ответ оценивается с использованием ОКТ по изменению центральной толщины сетчатки (CRT), объёму субретинальной и интравитреальной жидкости, уменьшению количества гиперрефлективных точек, а также динамике хориоидальной неоваскуляризации [27]. На основании совокупности этих параметров выделяют фенотипы полного, частичного и отсутствующего ответа. Несмотря на то, что эти параметры позволяют частично объяснить различия в эффективности, они не дают полной картины. Так, даже при сходных клинических характеристиках пациенты могут демонстрировать противоположную динамику — выраженный ответ или устойчивость к терапии.

Современные протоколы лечения нВМД, включающие стратегии:

- treat and extend (T&E) — «лечить и увеличивать интервал»;

- Pro Re Nata (PRN) — по потребности;
 - fixed dosing — фиксированный режим дозирования;
 - Observe-and-Plan (O&P) — наблюдать и планировать,
- направлены на оптимизацию частоты инъекций и минимизацию нагрузки на пациента, однако выбор оптимальной схемы остаётся эмпирическим. Отсутствие биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность конкретного препарата, ограничивает возможности персонализированной терапии. Наблюдения показывают, что при переходе с афлиберцепта или ранибизумаба на фарицимаб часть пациентов с хроническим отёком демонстрирует улучшение морфологических параметров, что может отражать индивидуальные различия в чувствительности к компонентам сигнальных путей VEGF-A и Ang-2 [21, 22].

Основные классы генетических маркёров эффективности анти-VEGF-терапии / Main classes of genetic markers of anti-VEGF therapy efficacy

За последние 15 лет опубликовано множество исследований, посвящённых поиску генетических факторов, влияющих на эффективность анти-VEGF-терапии при нВМД. Среди них выделяют как кандидатные гены, вовлечённые в патогенез заболевания (*CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *VEGFA*, *KDR*), так и новые ассоциированные локусы, выявленные с помощью GWAS. Несмотря на неоднородность результатов, отдельные сигналы воспроизводятся в нескольких когортах, что позволяет рассматривать эти варианты в качестве перспективных генетических предикторов эффективности ответа на терапию.

Гены системы комплемента: *CFH* и связанные локусы. Система комплемента играет ключевую роль в поддержании врождённого иммунитета и воспалительного ответа в сетчатке. Нарушение её регуляции рассматривается как один из центральных механизмов патогенеза ВМД, особенно при дисфункции альтернативного пути комплемента. Белок, кодируемый геном Complement Factor H (*CFH*), выполняет ингибирующую функцию, предотвращая избыточную активацию C3-конвертазы и повреждение клеток пигментного эпителия сетчатки (RPE) [28, 29]. Таким образом, нуклеотид А в гене *CFH*, соответствующий аллелю Т (немутантному), оказывает защитную роль при возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Мутантный аллель С (нуклеотиды С), который кодирует замену тирозина на гистидин в позиции 402 (аллельный вариант rs1061170 (Y402H)) в 7-м экзоне *CFH* был впервые идентифицирован как один из наиболее сильных факторов генетического

риска ВМД [30, 31]. Функционально вариант Y402H изменяет связывание *CFH* с гепарином, С-реактивным белком и поверхностью RPE-клеток, снижая ингибирование альтернативного пути комплемента [32]. Это приводит к хронической субретинальной воспалительной активации, усилению экспрессии VEGF-A и снижению эффективности его блокирования анти-VEGF-препаратами. В экспериментальных моделях показано, что дефицит *CFH* повышает сосудистую проницаемость и усиливает ответ на воспалительные стимулы [33].

Дальнейшие исследования показали, что этот вариант может также модифицировать эффективность анти-VEGF-терапии. В ретроспективном анализе *Brantley et al.* (2007 г.) пациенты с генотипом CC (His/His) имели статистически значимо меньшую прибавку остроты зрения после терапии бевацизумабом по сравнению с носителями TT (Tyr/Tyr) (средняя разница 3,3 против 6,9 по ETDRS; $p=0,02$) [34]. Похожие результаты получены *Kloeckener-Gruissem et al.* (2011 г.): носительство аллеля C ассоциировалось с худшим функциональным ответом на ранибизумаб в швейцарской когорте ($n=156$) [35].

Метаанализ, проведенный в 2018 году, включающий в себя 76 исследований, подтвердил связь между данным аллельным вариантом и риском возникновения разных форм ВМД. Также отмечено, что в европейской этнической группе данная связь более явная, чем в азиатской: некоторые исследования не показывали связи между аллельным вариантом и риском развития заболевания. Отчасти это объясняется более низкой частотой данной аллели в азиатской популяции. Была выявлена связь в данной этнической группе между полиморфизмом rs1061170 и риском развития прогрессирующей ВМД (OR: 2,09; 95 % CI 1,67–2,60) и влажной ВМД (OR: 2,24; 95 % CI 1,81–2,77), а в европейской — ранней ВМД (OR: 1,44; 95 % CI 1,27–1,63), сухой ВМД (OR: 2,90; 95 % CI 1,89–4,47) и влажной ВМД (OR: 2,46; 95 % CI 2,15–2,83) [36].

Метаанализ *Wang et al.* (2022 г.), включивший 15 исследований, подтвердил статистически значимую, хотя и умеренную связь между rs1061170 и сниженным ответом на анти-VEGF-терапию (объединённый OR=1,34, 95 % CI 1,10–1,63, $p=0,004$). Эффект был более выражен в европейских популяциях, в то время как в азиатских когортных данных ассоциации носили пограничный характер, что указывает на возможные этнические различия распределения аллелей и взаимодействие с другими генами пути комплемента [11].

Помимо rs1061170, внимание исследователей привлекли интронные и промоторные варианты *CFH*, такие как rs1410996 и rs1329428. Эти SNP тесно сцеплены с rs1061170, но могут иметь независимое функциональное значение, влияя на

экспрессию *CFH* в сетчатке. Для rs1410996 показано, что наличие двух аллелей GG повышало более чем в два раза риск развития влажной ВМД по сравнению с двумя аллелями AA [37]. В исследовании с участием субъектов европеоидной расы было показано, что rs1410996 является таким же значимым предиктором развития ВМД, как и более изученный rs1061170 [37]. На данный момент не объяснена связь между данным аллельным вариантом и риском развития ВМД. Предположительно, мутация не меняет функцию конечного белка, как в случае с rs1061170, а негативно влияет на уровень экспрессии гена, что приводит к худшему синтезу белка [38]. Данные о влиянии rs1410996 на эффективность анти-VEGF терапии расходятся. Так, в метаанализе было выявлено, что rs1410996 связано с худшим ответом на терапию в азиатских популяциях [11]. Более позднее исследование, проведенное уже с участием жителей Литвы, не показало связь между аллельным вариантом и ответом на терапию [37]. Отрицательная корреляция rs1410996 с эффективностью анти-VEGF терапии ранибизумабом демонстрировалась и в другой европейской популяции — среди испанцев [40].

Для интронного варианта rs1329428 связь с риском развития нВМД остается противоречивой [41], исследования единичны. В выборке японских пациентов показано, что что носителям аллелей C чаще необходимы были дополнительные инъекции препарата анти-VEGF терапии афлиберцепта [42]. Однако, в другой выборке корейских пациентов связи данного аллельного варианта с эффективностью терапии ранибизумабом выявлено не было [43]. По мнению российских исследователей *Kozhevnikova OS et al.* (2022 г.), фенотип агрессивного течения нВМД коррелирует с минорным аллелем rs2285714 и визуализируется на ОКТ в виде персистирующей субретинальной жидкости и гигантских отслоек ПЭС (пигментный эпителий сетчатки) [10]. На сегодня эти SNP целесообразно рассматривать как исследовательские по отношению к эффекту терапии.

Локус 10q26: *ARMS2* и *HTRA1*. Локус 10q26 остаётся одним из наиболее реплицируемых регионов генетической предрасположенности к нВМД; в нём располагаются гены *ARMS2* и *HTRA1*, находящиеся в тесном неравновесии по сцеплению. Биологически правдоподобные механизмы включают участие *HTRA1* (сериновая протеаза) в ремоделировании внеклеточного матрикса и сигналах воспаления, а также функциональные эффекты варианта *ARMS2* A69S (rs10490924), частично интерпретируемые через регуляцию экспрессии в регионе 10q26. На этом фоне закономерно, что именно эти варианты часто тестируются как кандидаты фармакогенетических модификаторов ответа на анти-VEGF-терапию.

Несколько клинических исследований показали связь генотипов *ARMS2/HTRA1* с параметрами ответа, но характер и сила ассоциаций зависят от выбранного исхода. Так, в японском проспективном многоцентровом исследовании у пациентов с нВМД аллельный вариант *ARMS2* rs10490924 был значимо ассоциирован с потребностью в дополнительных инъекциях после стартовых трёх введений ранибизумаба: в объединённом анализе ассоциация сохранялась ($p=0,0013$), тогда как связи с динамикой остроты зрения или достижением «сухой» макулы выявлено не было. Это подчёркивает, что маркер может предсказывать «нагрузку лечением», но не обязательно функциональный исход [44]. В другой работе, в когорте пациентов с полипoidalной хориоидальной васкулопатией вариант *ARMS2* rs10490924 также ассоциировался с ответом на анти-VEGF в 12-месячном наблюдении, что расширяет применимость сигнала за пределы классической нВМД [45]. Ряд работ показал положительную связь промоторного варианта *HTRA1* rs11200638 с функциональными/анатомическими исходами, однако результаты неоднородны между этносами и дизайнами исследований. Классический пример раннего сигнала — работа *Abedi et al.*, где гомозиготы по риск-аллелю демонстрировали худшие исходы после анти-VEGF терапии [46].

Наряду с положительными сигналами опубликован ряд исследований, не подтвердивших связи *ARMS2/HTRA1* с ответом при анти-VEGF терапии. Так, в исследовании *Cruz-Gonzalez F. et al.* в испанской когорте (с переменным режимом применения ранибизумаба) не выявлено ассоциаций ответа ни с *ARMS2* rs10490923/rs10490924, ни с *HTRA1* rs11200638 [39]. Метаанализ по *HTRA1* rs11200638 (2017) не обнаружил статистически значимой связи этого варианта с ответом на анти-VEGF у пациентов с экссудативной ВМД [47], что подчёркивает роль публикационного смещения и различий фенотипирования. В более позднем систематическом обзоре/метаанализе *Wang Z. et al.* (2022 г.) отмечено, что часть SNP в *HTRA1/ARMS2* попадает в набор ассоциированных с ответом, но общий уровень доказательности остаётся умеренным на фоне высокой межисследовательской гетерогенности (разные препараты, режимы лечения, этнический состав, критерии «ответа») [11].

Сопоставление результатов указывает на то, что выбор конечной точки оценки эффективности терапии остается принципиальным вопросом. Для *ARMS2* rs10490924 наиболее воспроизводимый сигнал касается частоты инъекций/потребности в дополнительном лечении после загрузочной фазы (treatment burden), тогда как для функционального исхода (ΔETDRS) и морфологии (CRT, «сухая» макула) ассоциации менее стабильны

и часто не реплицируются в независимых когортах. Для *HTRA1* rs11200638 суммарные данные более противоречивы: есть как положительные сигналы, так и значимые отрицательные результаты по данным метаанализов, особенно для европейских выборок. Сильное сцепление между вариантами *ARMS2* и *HTRA1* затрудняет интерпретацию эффекта по каждому варианту отдельно. Значимость эффекта и даже направление ассоциаций могут различаться в азиатских и европейских когортах; часть «сигналов *HTRA1*» может отражать тэгиrowание *ARMS2* (и наоборот). Это требует аккуратного дизайна (совместная модель, условный анализ) и валидации на этнически разнообразных выборках. Обзорные и методические статьи подчёркивают именно эту проблему как ключевой источник гетерогенности [24].

Аллельные варианты генов *VEGFA* и *KDR* (*VEGFR2*) и их связь с эффективностью анти-VEGF терапии. Фактор роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A) — ключевой медиатор патологического ангиогенеза при нВМД. Повышенная экспрессия VEGF-A в клетках пигментного эпителия сетчатки (RPE) и хориокапиллярах индуцируется гипоксией и окислительным стрессом, активируя рецептор VEGFR-2 (KDR) на эндотелиальных клетках и иницируя сигнальные пути PI3K/AKT, MAPK и PLCγ/PKC, ответственные за пролиферацию, миграцию и повышение сосудистой проницаемости [15,16]. Поскольку анти-VEGF-препараты направлены на нейтрализацию VEGF-A или блокаду его взаимодействия с KDR, аллельные варианты этих генов представляют логичные мишени для фармакогенетических исследований.

Множество работ рассматривали промоторные и 3'-нетранслируемые области *VEGFA*, регулирующие уровень экспрессии фактора. Наиболее часто исследуемыми являются rs699947 (–2578 C>A), rs833061 (–1498 C>T), rs1570360 (–1154 G>A) и rs3025039 (+936 C>T).

В проспективном исследовании *Abedi et al.* (2013 г.) в когорте из 223 пациентов, получавших ранибизумаб, показано, что носительство аллеля А по rs699947 связано с большим улучшением остроты зрения через 12 месяцев, тогда как носители СС-генотипа демонстрировали меньший функциональный ответ ($p=0,01$) [46]. Аналогичные результаты были получены в исследовании *Cruz-Gonzalez et al.* (2014 г.) в испанской когорте: варианты *VEGFA* rs699947 и *KDR* rs2071559 ассоциировались с изменением VA и частотой дополнительных инъекций после 12 месяцев лечения [40, 48].

В азиатских популяциях ассоциации наблюдались преимущественно для rs3025039 (+936 C>T). *Park et al.* (2014 г.) в корейской когорте ($n=172$)

показали, что носители *T*-аллеля имели менее выраженное снижение CRT и более частую необходимость повторных инъекций после ранибизумаба ($p=0,02$), хотя различия в остроте зрения не достигали значимости [49].

Ряд независимых исследований подтвердил, что влияние *VEGF-A* вариантов, как правило, умеренное и чаще отражается на ранних морфологических исходах (толщина сетчатки, наличие жидкости), а не на долгосрочной динамике зрения [50]. Однако крупный анализ данных САТТ (JAMA Ophthalmology, 2014) не подтвердил статистически значимых ассоциаций для изученных вариантов *VEGF-A* или *VEGFR2*, подчеркнув возможное влияние различий в этническом составе и малые размеры эффектов [51].

Аллельные варианты KDR (VEGFR2) и рецепторная чувствительность.

KDR кодирует основной рецептор VEGF-A, чья фосфорилированная форма запускает ангиогенные сигнальные пути. Наиболее часто исследуются SNP rs2071559 (–604 T>C) в промоторной области и rs2305948 (Q472H) в экзоне 7. Промоторный вариант может влиять на связывание транскрипционных факторов SP1/ELK1, а rs2305948 — на структуру тирозинкиназного домена.

В исследовании *Cruz-Gonzalez et al.* (2014 г.) аллель *C* по rs2071559 ассоциировался с более слабым функциональным ответом (среднее улучшение VA на 4,5 буквы против 7,8 при TT-генотипе, $p < 0,05$). В испанской и португальской когортах этот вариант также коррелировал с увеличенной потребностью в инъекциях, что указывает на возможное регуляторное влияние на экспрессию *VEGFR-2* [48].

В обзоре *Wu et al.* (2017 г.) отмечено, что варианты *KDR* rs2071559 и rs2305948 демонстрировали ассоциации с ответом в некоторых когортах, но в крупных анализах (включая САТТ) эти связи не реплицировались, что указывает на гетерогенность результатов и умеренную предсказательную ценность [52].

Сводные аналитические работы (*Balikova I*, 2019 г.; *Wang Z*, 2022 г.) [11, 24] подчёркивают, что ассоциации *VEGFA/KDR* с эффективностью анти-VEGF-терапии имеют характер «умеренных» эффектов, часто обусловленных дополнительными факторами — исходной VA, типом ХНВМ, режимом лечения и этнической структурой выборки. Поскольку отдельные SNP дают небольшие вклады, наиболее перспективным является использование полигенных моделей (Polygenic Response Score) и многофакторного учёта клинических ковариат. Согласованные результаты наблюдаются в основном для rs699947 и rs2071559, в то время как для rs3025039 и rs2305948 данные противоречивы.

Итоговая оценка уровня доказательств — умеренная: ассоциации повторяются в нескольких когортах, но отсутствует репликация в крупных РКИ и механистическое подтверждение *in vivo*. Тем не менее, эти варианты представляют интерес для исследовательских панелей и могут дополнять классические маркёры (*CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *IL8*) в мультигенных моделях прогноза ответа.

Воспалительные и оксидативные пути нВМД. Воспаление является ключевым компонентом патогенеза неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД). Активация врождённого иммунитета, цитокинов и хемокинов способствует повреждению клеток пигментного эпителия сетчатки (RPE), активации микроглии и поддержанию неоваскулярного процесса [53, 54]. Среди медиаторов воспаления особое внимание привлекает интерлейкин-8 (IL-8), обладающий мощными проангиогенными свойствами, действующий как хемоаттрактант для нейтрофилов и активатор эндотелиальных клеток.

Экспрессия IL-8 повышается в RPE при оксидативном стрессе и воздействии AGE-продуктов, а также после фотохимического повреждения [55]. В патологической сетчатке при нВМД IL-8 участвует в рекрутировании воспалительных клеток и активации эндотелия, усиливая продукцию VEGF-A и потенцируя ангиогенез [56].

Учитывая эти механизмы, ген *IL8* (локус 4q13 — q21) рассматривается как кандидатный маркёр чувствительности к анти-VEGF-терапии.

Аллельные варианты IL8 rs4073 (–251A/T) и эффективность анти-VEGF

Вариант rs4073 (–251A/T), расположенный в промоторной области *IL8*, влияет на уровень транскрипции и секреции IL-8: носители аллеля *A* характеризуются повышенной экспрессией и более высоким воспалительным потенциалом [57].

Ряд ранних исследований установили связь rs4073 с риском развития ВМД и возрастом дебюта заболевания. В исследовании *Hautamäki et al.* (2015 г.) аллель *A* ассоциировался с более ранним началом ВМД ($p=0,008$), но не с типом заболевания (экссудативная vs атрофическая форма) [58].

Однако данные о связи rs4073 с эффективностью анти-VEGF-терапии оставались противоречивыми. В исследовании *Thomsen et al.* (2024 г.) (Acta Ophthalmologica) была проведена проспективная оценка 12-месячного ответа на анти-VEGF у 346 пациентов с нВМД. Авторы не обнаружили статистически значимой ассоциации rs4073 с изменением остроты зрения, толщины сетчатки или количеством инъекций. Также не выявлено различий между гомозиготами по *A*- и *T*-аллелю. Хотя

доказана возможная связь с предрасположенностью к заболеванию [59].

Обобщённый вывод: *IL8* rs4073 может влиять на риск ВМД и выраженность воспалительного компонента, может рассматриваться как кандидатный маркер чувствительности к анти-VEGF-терапии.

Эпигенетическая регуляция ангиогенеза: ген *SIRT1*

SIRT1 — NAD⁺-зависимая деацетилаза класса III (sirtuin), регулирующая широкий спектр процессов: от метаболизма и старения до воспаления и ангиогенеза. На уровне сетчатки *SIRT1* контролирует активность HIF-1 α , NF- κ B и p53, тем самым влияя на экспрессию VEGF-A, VEGFR-2, MMP-14 и провоспалительных цитокинов.

В экспериментальной модели *Lin et al.* (2018 г.) показали, что делеция *SIRT1* в эндотелиальных клетках сетчатки нарушает миграцию сосудистого эндотелия и как физиологический, так и патологический ангиогенез, что опосредовано изменением деацетилации HIF-1 α и последующей регуляцией экспрессии *VEGF-A/VEGFR-2* и *MMP-14* [60]. Другие работы показывают, что *SIRT1* может как стимулировать, так и подавлять ангиогенез в зависимости от контекста, регулируя экспрессию *VEGF/VEGFR-2* и *ICAM-1* через NF- κ B и HIF-1 α [61, 62].

На уровне клиники *SIRT1* изучался преимущественно как ген риска AMD и системный фактор. В работе *Liutkeviciene et al.* (2019 г.) показано, что вариант *SIRT1* rs12778366 ассоциирован с повышенным риском AMD (С-аллель и генотип TC повышали риск примерно в 2–2,5 раза), особенно у женщин и пациентов старше 65 лет [63]. *Kaikaryte et al.* (2022 г.) дополнили эти данные, изучив три SNP (rs3818292, rs3758391, rs7895833) и сывороточные уровни *SIRT1*: у пациентов с AMD отмечались изменения как генотипов, так и концентрации *SIRT1*, что авторы интерпретируют как отражение дисбаланса между про- и антиангиогенными влияниями *SIRT1* [64].

Обзор *Velmurugan et al.* (2024 г.) подчёркивает, что *SIRT1* объединяет эпигенетические, метаболические и воспалительные механизмы в сетчатке и потенциально может служить мишенью для модификации течения AMD и чувствительности к терапии, но пока нет прямых клинических данных, связывающих конкретные *SIRT1*-полиморфизмы или уровни экспрессии с ответом на анти-VEGF-препараты [65]. *SIRT1* в этом смысле — кандидат для будущих фармакогенетических и эпигенетических исследований. *Мошетьева Л. К. с соавт.* утверждают, что *SIRT1* служит привлекательным кандидатом для разработки терапевтических стратегий по предотвращению раннего старения тканей глаза, в частности такого возраст-ассоциированного заболевания, как возрастная макулярная дегенерация [66].

Сравнительный анализ данных метаанализов и обзоров / Comparative analysis of data from meta-analyses and reviews

Ранние обзоры по фармакогенетике анти-ангиогенной терапии AMD (Agosta, 2012 г.) суммировали первые работы по *CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *VEGF-A* и ряду других генов, включающих как анти-VEGF, так и фотодинамическую терапию, и подчёркивали «обнадёживающие, но предварительные» результаты [67]. В работе *Dedania et al.* (2015 г.) были систематизированы данные именно по ответу на анти-VEGF у нВМД, причём авторы пришли к выводу, что большинство ассоциаций остаются противоречивыми, а уровень доказательности недостаточен для клинического применения [68]. В работе *Fausser S. et al.* (2015 г.) было проанализировано 39 публикаций по генетическим предикторам ответа на анти-VEGF, где авторы также заключали, что ни один из тестируемых SNP не может на тот момент рассматриваться как клинически пригодный маркер, несмотря на повторяющиеся сигналы по *CFH* и *ARMS2/HTRA1* [69].

Wu et al. (2017 г.) выполнили первый направленный метаанализ для *VEGFA* и *VEGFR2* и не выявили устойчивых ассоциаций изученных аллельных вариантов с ответом на терапию (включая rs699947, rs833061, rs3025039 и несколько SNP *KDR*), отметив высокую гетерогенность исходов и малые размеры эффекта [52]. В другом метаанализе *Wang Z. et al.* (2022 г.), включавшем 33 исследования, авторы выделили 9 SNP в четырёх генах (*CFH*, *ARMS2*, *HTRA1*, *OR52B4*), которые в сводном анализе ассоциировались с эффективностью анти-VEGF терапии. Однако, авторы отдельно обозначали, что данные требуют подтверждения в больших и этнически разнообразных когортах [11]. *Strunz et al.* (2022 г.) выполнили собственное ассоциативное полногеномное исследование (GWAS) с последующим аналитическим обзором: ни один из протестированных SNP не достиг порога значимости GWAS, а результаты анализа по отдельным кандидатам (*CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *VEGFA/KDR*) не подтвердились на уровне, достаточном для использования с клинической интерпретацией [70].

Недавний скопинговый обзор 2024 года по молекулярным биомаркерам нВМД заключил, что, несмотря на десятки работ по изучению вклада генетических биомаркеров, ни один маркер ответа не прошёл путь до валидированного; главная причина — малые и гетерогенные выборки, различия в дизайне и отсутствие стандартизованных исходов [2]. Аналогично, в генетическом суб-аналитическом GWAS исследовании РКИ VIEW 1 и 2 было показано, что в стандартизированной РКИ-когорте ни *CFH*, ни *ARMS2/HTRA1*, ни *VEGFA/KDR* не

показали значимой ассоциации с ключевыми клиническими исходами [71].

Ограничения существующей доказательной базы

Все крупные обзоры и метаанализы подчеркивают общие методологические проблемы:

1. Гетерогенность фенотипов ответа.

В разных исследованиях ответ определялся по: приросту ≥ 5 , ≥ 10 или ≥ 15 букв ETDRS; изменению CRT по ОКТ; наличию/отсутствию субретинальной/интравитреальной жидкости; количеству инъекций за 3–12 месяцев.

Это существенно затрудняет прямое объединение данных.

2. Разные препараты и режимы лечения.

В метаанализы включались пациенты, получавшие бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, с различными схемами (fixed, PRN, treat-and-extend). Даже в пределах одного препарата режим сильно влияет на динамику VA и CRT, что без учёта этих факторов в моделях приводит к смещению эффектов.

3. Этническая неоднородность и размер выборок.

Многие исследования проводились в относительно небольших и этнически специфичных когортах (японские, корейские, европейские, латиноамериканские выборки). В метаанализах подчёркивается, что эффекты *CFH* и *ARMS2/HTRA1* сильнее выражены у европейцев, тогда как в азиатских популяциях результаты более противоречивы.

4. Проблема публикационного смещения.

Обзоры *Dedania* (2015 г.), *Fausser* (2015 г.), *Bobadilla* (2022 г.) и недавний скопинговый обзор *Dervenis N* (2024 г.) прямо указывают на селективную публикацию «положительных» результатов при отсутствии отчёта о нейтральных/отрицательных ассоциациях, что завышает оценку эффекта в ранних метаанализах.

Отсутствие стандартизованных протоколов фармакогенетических исследований. Большинство работ носят одноцентровый характер, с различными критериями включения, дизайном и статистическими моделями.

Таким образом, сравнительный анализ метаанализов и обзоров позволяет сформулировать несколько принципиальных выводов:

Ни один одиночный SNP (включая *CFH* rs1061170, *ARMS2* rs10490924, *HTRA1* rs11200638 и варианты *VEGF-A/KDR*) не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы служить самостоятельным клиническим тестом для предсказания ответа на анти-VEGF-терапию.

Наиболее перспективными остаются полигенные модели, использующие комбинированную информацию по ряду генов (*CFH*, *ARMS2/HTRA1* и другим), в сочетании с клиническими и ОКТ-параметрами.

По мнению *Будзинской М. В. и соавт.* (2013 г.), отрицательными прогностическими признаками для проведения антиангиогенной терапии являются наличие 402H, (-625) A и (-251) A в обеих копиях генов *CFH*, *HTRA1* и *IL-8* [72].

Таблица 1. Основные SNP, для которых есть данные о конкретных rs-номерах, ассоциации с эффективностью терапии и направлением эффекта
Table 1. Main SNPs for which there is data on specific rs-numbers, association with treatment efficacy and direction of effect

Ген	rs-номер	Ассоциация с ответом на анти-VEGF терапию	Направление эффекта	Этническая группа
<i>CFH</i>	rs1061170 (Y402H)	Функциональный ответ (острота зрения), потребность в лечении	Риск-аллель C (His) ассоциирован с меньшей прибавкой остроты зрения и худшим ответом на терапию (ранибизумаб, бевацизумаб). Эффект более выражен у европейцев.	Европейская, азиатская (менее выражена)
<i>CFH</i>	rs1410996	Потребность в лечении, общий ответ	Противоречивые данные. В метаанализе аллель G ассоциирован с худшим ответом в азиатских популяциях. Ряд европейских исследований (литовская, испанская когорты) не подтвердили связи с ответом на ранибизумаб.	Азиатская (положительная ассоциация), Европейская (отрицательная ассоциация)
<i>CFH</i>	rs1329428	Потребность в лечении (количество инъекций)	Противоречивые данные. Показана связь аллеля C с необходимостью в дополнительных инъекциях афлиберцепта в японской выборке. Не подтверждена в корейской выборке на ранибизумабе.	Азиатская

Ген	rs-номер	Ассоциация с ответом на анти-VEGF терапию	Направление эффекта	Этническая группа
<i>CFH</i>	rs2285714	Анатомический ответ (ОКТ-фенотип)	Минорный аллель коррелирует с агрессивным течением ВМД (персистирующая субретинальная жидкость, гигантские отслойки ПЭС) по данным российских исследователей.	Европейская
<i>ARMS2</i>	rs10490924 (A69S)	Потребность в лечении (нагрузка терапией), функциональный ответ	Риск-аллель ассоциирован с повышенной потребностью в дополнительных инъекциях (особенно в японской когорте). Связь с динамикой остроты зрения нестабильна и часто не реплицируется.	Азиатская (наиболее воспроизводимо), Европейская
<i>HTRA1</i>	rs11200638	Функциональный и анатомический ответ	Противоречивые данные. Есть отдельные работы, показывающие худшие исходы у гомозигот по риск-аллелю. Метаанализы не подтверждают стабильной связи с ответом на анти-VEGF, особенно в европейских выборках.	Азиатская, Европейская
<i>VEGFA</i>	rs699947 (-2578 C>A)	Функциональный ответ (острота зрения)	Аллель А ассоциирован с большим улучшением остроты зрения. Генотип СС связан с меньшим функциональным ответом. Данные не подтверждены в крупном анализе CATT.	Европейская, Азиатская
<i>VEGFA</i>	rs3025039 (+936 C>T)	Анатомический ответ (CRT), потребность в инъекциях	Аллель Т ассоциирован с менее выраженным снижением толщины сетчатки (CRT) и более частой необходимостью в повторных инъекциях. Влияние на остроту зрения не достигло значимости.	Азиатская (корейская когорты)
<i>KDR (VEGFR2)</i>	rs2071559 (-604 T>C)	Функциональный и анатомический ответ, потребность в инъекциях	Аллель С ассоциирован с более слабым функциональным ответом (меньшая прибавка букв) и увеличенной потребностью в инъекциях. Данные не реплицированы в CATT.	Европейская
<i>KDR (VEGFR2)</i>	rs2305948 (Q472H)	Общий ответ на терапию	Противоречивые данные. Ассоциации с ответом показаны в отдельных когортах, но не подтверждены в крупных анализах, включая CATT.	Европейская, Азиатская
<i>IL8</i>	rs4073 (-251A/T)	Воспалительный компонент, ответ на терапию	Противоречивые данные. Аллель А ассоциирован с повышенной экспрессией IL-8 и риском ВМД. В проспективном исследовании 2024 года значимой связи с изменением остроты зрения, толщины сетчатки или количеством инъекций не обнаружено.	Европейская
<i>SIRT1</i>	rs12778366	Риск развития ВМД (не ответ на терапию)	Аллель С и генотип ТС ассоциированы с повышенным риском развития ВМД. Прямых данных о связи с эффективностью анти-VEGF терапии в обзоре не приведено.	Европейская

Существующие работы подчёркивают дефицит хорошо фенотипированных проспективных когорт, особенно для отдельных препаратов (бролуцизумаб, фарицимаб) и для сочетания генетики с другими классами биомаркеров (например, цитокинами и др.) (табл. 1).

Заключение / Conclusion

Таким образом, современные данные подтверждают, что индивидуальная вариабельность эффективности анти-VEGF-терапии при неоваскулярной ВМД имеет комплексную природу, включающую как клинические, так и молекулярно-

генетические факторы. Наиболее воспроизводимые ассоциации выявлены для генов *CFH*, *ARMS2/HTRA1*, *VEGFA*, *IL8* и *KDR*, однако их предсказательная ценность ограничена и не позволяет использовать отдельные аллельные варианты в клинической практике. Новые GWAS-исследования указывают на наличие подгрупп пациентов с генетически детерминированной устойчивостью к терапии, что открывает перспективы для персонализированного подхода. Дальнейший прогресс возможен при переходе от фрагментарных исследований генов-кандидатов к крупным многоцентровым проектам с унифицированными критериями фенотипа ответа

и использованием мультигенных, мультиомных и клинико-генетических моделей. Интеграция таких данных в клиническую практику позволит повысить точность прогнозирования эффективности анти-VEGF-лечения и приблизить реализацию персонализированной офтальмогенетики. Хотя нельзя забывать о непараметрических методах сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот статистического анализа малых выборок, которые имеют очень широкое распространение в биомедицинских исследованиях. Поэтому так же отдельные исследования не теряют свой большой научный интерес при разработке методов персонализированной анти-VEGF терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Бакунина Н. А. — разработка модели, анализ данных, написание текста, финальное утверждение рукописи; Тучкова С. Н. — разработка модели, сбор данных, анализ, написание текста; Матюхин В. П. — разработка модели; Андержанова А. А. — редактирование текста; Фролов М. А. — научное редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках грантовой программы мэра г. Москвы (грант № 2008–6/25).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бакунина Наталья Александровна — д. м. н., врач-офтальмолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ», член Всероссийского глаукомного общества в составе Научного Авангарда, член Европейского глаукомного общества, доцент кафедры глазных болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им П. Лумумбы

Автор, ответственный за переписку

e-mail: nata-oko@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1148-5184

РИНЦ SPIN-код: 6049-2255

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. Bakunina N. A. — model development, data collection, writing the text, and final approval of the manuscript; Tuchkova S. N. — model development, data collection, analysis, writing the text; Matuhin V. P. — model development; Anderganova A. A. — editing of the text; Frolov M. A. — final approval of the manuscript.

Financing

The work was carried out within the framework of the grant program of the mayor of Moscow (grant No. 2008–6/25).

ABOUT THE AUTHORS

Natalya A. Bakunina — Dr. Sci. (Med.), ophthalmologist at the N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Health Department, member of the All-Russian Glaucoma Society (Scientific Avant-garde), member of the European Glaucoma Society, Associate Professor, Department of Eye Diseases, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after P. Lumumba, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: nata-oko@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1148-5184

RSCI SPIN-code: 6049-2255

Тучкова Светлана Николаевна — м. н. с. отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; м. н. с. отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии»; ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 0009-0001-2744-2752

РИНЦ SPIN-код: 6807-3210

Матюхин Василий Павлович — врач-офтальмолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 0009-0008-7231-3360

Андержанова Анастасия Александровна — к. м. н., зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0001-7463-8603

РИНЦ SPIN-код: 8065-0980

Фролов Михаил Александрович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой глазных болезней, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-9833-6236

РИНЦ SPIN-код: 1697-6960

Svetlana N. Tuchkova — Research Associate, Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Research Associate, Department of Pharmacogenetics and Personalized Therapy, Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy, a world-class genomic research center; B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: 0009-0001-2744-2752

RSCI SPIN-code: 6807-3210

Vasily P. Matyukhin — ophthalmologist, N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: 0009-0008-7231-3360

Anastasia A. Anderzhanova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Pharmacology Department, N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0001-7463-8603

RSCI SPIN-code: 8065-0980

Michael A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after P. Lumumba, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-9833-6236

RSCI SPIN-code: 1697-6960

Литература / References

1. 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;2(2): e106-16. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
2. Derveniz N, Derveniz P, Agorogiannis E. Neovascular age-related macular degeneration: disease pathogenesis and current state of molecular biomarkers predicting treatment response – a scoping review. *BMJ Open Ophthalmol*. 2024;9(1): e001516. DOI: 10.1136/bmjophth-2023-001516.
3. Butler ETS, Arnold-Vangsted A, Schou MG, et al. Comparative efficacy of intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: A systematic review with network meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2025;103(7): 741-763. DOI: 10.1111/aos.17506.
4. Cheng S, Zhang S, Huang M, et al. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with anti-vascular endothelial growth factor drugs: progress from mechanisms to clinical applications. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1411278. DOI: 10.3389/fmed.2024.1411278.
5. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44. DOI: 10.1056/NEJMoa062655.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.
7. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.

8. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(8):713-23. DOI: 10.1111/aos.12463.
9. Bobadilla M, Pariente A, Oca AI, et al. Biomarkers as Predictive Factors of Anti-VEGF Response. *Biomedicines.* 2022;10(5):1003. DOI: 10.3390/biomedicines10051003.
10. Kozhevnikova OS, Fursova AZ, Derbeneva AS, et al. Association between Polymorphisms in CFH, ARMS2, CFI, and C3 Genes and Response to Anti-VEGF Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicines.* 2022;10(7):1658. DOI: 10.3390/biomedicines10071658.
11. Wang Z, Zou M, Chen A, et al. Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(3): e669-e680. DOI: 10.1111/aos.14970.
12. Hong N, Shen Y, Yu CY, et al. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(4): 334-45. DOI: 10.1111/aos.13049.
13. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016;48(2):134-43. DOI: 10.1038/ng.3448.
14. Lorés-Motta L, Riaz M, Grunin M, et al. Association of Genetic Variants With Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(8):875-884. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2019.
15. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611. DOI: 10.1210/er.2003-0027.
16. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019;176(6):1248-1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
17. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science.* 2006;314(5801):992-3. DOI: 10.1126/science.1133811.
18. Бакунина Н.А., Щербо С.Н., Колесникова Л.Н. Прогностическая значимость фармакогенетического тестирования в лекарственной терапии возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11(2):58-61. Doi:10.21516/2072-0076-2018-11-2-58-61 [Bakunina N.A., Shcherbo S.N., Kolesnikova L.N. The prognostic value of pharmacological and genetic testing in medical therapy of age-related macular degeneration. *Russian Ophthalmological Journal.* 2018;11(2):58-61. (In Russ.)].
19. Патент РФ на изобретение №2707955/02.12.19. Бюл. №34. Бакунина НА. Способ выбора тактики лечения при возрастной макулярной дегенерации (ВМД). [Bakunina NA. A method for choosing treatment tactics for age-related macular degeneration (AMD). Patent RUS №2707955. 02.12.2019. (In Russ.)]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002707955_20191202_C1_RU/?ysclid=mpvo4lhnw4279681719. Ссылка активна на 31.05.2026.
20. Бакунина НА. Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания: Дисс. ... доктора мед. наук. Москва; 2023. [Bakunina NA. Improving the effectiveness of treatment of angle-closure glaucoma based on new concepts of the pathogenesis of the disease. [dissertation]. Moscow; 2023. (In Russ.)]. Доступно по: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01011191262>. Ссылка активна на 03.05.2026.
21. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks (TENAYA and LUCERNE). *Lancet.* 2022;399(10326):729-740. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
22. Penha FM, Masud M, Khanani ZA, et al. Review of real-world evidence of dual inhibition of VEGF-A and ANG-2 with faricimab. *Int J Retina Vitreous.* 2024;10(1):5. DOI: 10.1186/s40942-024-00525-9.
23. Nguyen QD, Heier JS, Do DV, et al. The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye. *Int J Retina Vitreous.* 2020; 6:48. DOI: 10.1186/s40942-020-00250-z.
24. Balikova I, Postelmans L, Pasteels B, et al. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in AMD. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1):e000273. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000273.
25. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab. *Ophthalmology.* 2020;127(1):72-84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.

26. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet AMD. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48. DOI: 10.1016/j.optha.2012.09.006.
27. Metrangola C, Donati S, Mazzola M, et al. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *J Ophthalmol*. 2021; 2021:9994098. DOI: 10.1155/2021/9994098.
28. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(20):7227-32. DOI: 10.1073/pnas.0501536102.
29. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2): 95-112. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.003.
30. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):419-21. DOI: 10.1126/science.1110359.
31. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):421-4. DOI: 10.1126/science.1110189.
32. Laine M, Jarva H, Seitsonen S, et al. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol*. 2007;178(6):3831-6. DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3831.
33. Lundh von Leithner P, Kam JH, Bainbridge J, et al. Complement factor H is critical in the maintenance of retinal perfusion. *Am J Pathol*. 2009; 175(1):412-21. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080927.
34. Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2168-73. DOI: 10.1016/j.optha.2007.09.008.
35. Kloeckener-Gruissem B, Barthelmes D, Labs S, et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab in patients with neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4694-702. DOI: 10.1167/iovs.10-6080.
36. Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. The association between complement factor H rs1061170 polymorphism and age-related macular degeneration: a comprehensive meta-analysis stratified by stage of disease and ethnicity. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1): e8-e21. DOI: 10.1111/aos.13849.
37. Neto JM, Viturino MG, Ananina G, et al. Association of complement factor B, C3, and complement factor H variants with age-related macular degeneration in Brazilians. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(21):2290-2296. DOI: 10.1177/15353702211024543.
38. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, et al. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38(9):1049-54. DOI: 10.1038/ng1871.
39. Cebatoriene D, Vilkeviciute A, Gedvilaite G, et al. Complement factor H and KDR genetic variants and serum levels in age-related macular degeneration. *Biomedicines*. 2024;12(5):948. DOI: 10.3390/biomedicines12050948.
40. Cruz-Gonzalez F, Cabrillo-Estevéz L, Rivero-Gutierrez V, et al. Influence of CFH, HTRA1 and ARMS2 polymorphisms in the response to ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(9): 1304-9. DOI: 10.18240/ijo.2016.09.12.
41. Liao X, Lan CJ, Cheuk IW, Tan QQ. Four complement factor H gene polymorphisms in age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016; 64:123-9. DOI: 10.1016/j.archger.2016.01.011.
42. Yoneyama S, Sakurada Y, Kikushima W, et al. Genetic factors associated with response to aflibercept in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep*. 2020; 10(1):7188. DOI: 10.1038/s41598-020-64301-z.
43. Park UC, Shin JY, Kim SJ, et al. Genetic factors associated with response to ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(2):288-97. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182979e1e.
44. Yamashiro K, Mori K, Honda S, et al. Genome-wide association study to identify genetic factors associated with ranibizumab response in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2017;7(1):9196. DOI: 10.1038/s41598-017-09632-0.
45. Park UC, Shin JY, Chung H, Yu HG. ARMS2 genotype and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1): 241. DOI: 10.1186/s12886-017-0631-z.
46. Abedi F, Wickremasinghe S, Richardson AJ, et al. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1641-8. DOI: 10.1016/j.optha.2013.01.014.

47. Zhou YL, Chen CL, Wang YX, et al. HTRA1 rs11200638 and response to anti-VEGF therapy in exudative AMD: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):97. DOI: 10.1186/s12886-017-0487-2.
48. Cruz-Gonzalez F, Cabrillo-Estévez L, López-Valverde G, et al. Predictive value of VEGFA and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab for neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(3):469-75. DOI: 10.1007/s00417-014-2585-7.
49. Park UC, Shin JY, McCarthy LC, et al. Pharmacogenetic associations with long-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD patients. *Mol Vis.* 2014; 20:1680-94.
50. Veloso CE, de Almeida LN, Recchia FM, et al. VEGF gene polymorphism and response to intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2014;51(1):1-8. DOI: 10.1159/000354328.
51. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, et al. VEGFA and VEGFR2 polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: the CATT study. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(5):521-7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.109.
52. Wu M, Xiong H, Xu Y, et al. Association of VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms with response to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(7):976-984. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309418.
53. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):411-31. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01624-0.
54. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(9):1765-86. DOI: 10.1007/s00018-016-2147-8.
55. Suzuki M, Kamei M, Itabe H, et al. Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 2007;13:772-8.
56. Heloterä H, Kaarniranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cells.* 2022;11(21):3453. DOI: 10.3390/cells11213453.
57. Hildebrand F, Stuhmann M, van Griensven M, et al. Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. *Cytokine.* 2007;37(3):192-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.03.008.
58. Hautamäki A, Seitsonen S, Holopainen JM, Immonen I. IL-8 rs4073 A→T polymorphism associated with earlier age of onset of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):726-33. DOI: 10.1111/aos.12799.
59. Thomsen AK, Krogh Nielsen M, Liisborg C, Sørensen TL. Interleukin-8 -251 A/T polymorphism and treatment response in neovascular AMD. *Clin Ophthalmol.* 2024; 18:537-543. DOI: 10.2147/OPTH.S448794.
60. Lin Y, Li L, Liu J, et al. SIRT1 Deletion Impairs Retinal Endothelial Cell Migration Through Downregulation of VEGF-A/VEGFR-2 and MMP14. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5431-5440. DOI: 10.1167/iovs.17-23558.
61. Zhang H, He S, Spee C, et al. SIRT1 mediated inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling by Resveratrol and its relevance to choroidal neovascularization. *Cytokine.* 2015;76(2):549-552. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.019.
62. Pan Q, Gao Z, Zhu C, et al. SIRT1 suppresses angiogenesis in endothelial cells by regulating miR-20a and YAP/HIF1α/VEGFA signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(5):E932-E943. DOI: 10.1152/ajpendo.00051.2020.
63. Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, et al. SIRT1, FGFR2, STAT3, LIPC, and LPL gene variants and age-related macular degeneration. *Gene.* 2019;686: 8-15. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.004.
64. Kaikaryte K, Gedvilaite G, Vilkeviciute A, et al. SIRT1: genetic variants and serum levels in age-related macular degeneration. *Life (Basel).* 2022;12(5):753. DOI: 10.3390/life12050753.
65. Velmurugan S, Pauline R, Chandrashekar G, et al. Impact of SIRT1 on age-related macular degeneration. *Niger Postgrad Med J.* 2024;31(2):93-101. DOI: 10.4103/npmj.npmj_9_24.
66. Мошетова Л.К., Абрамова О.И., Туркина К.И., и др. Сиртуины и их роль в старении органа зрения. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2020;17(3):330-335. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-330-335> [Moshetova L.K., Abramova O.I., Turkina K.I., et al. Sirtuins and Their Role in the Aging Eye (Review). *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):330-335. (In Russ.)].
67. Agosta E, Lazzeri S, Orlandi P, et al. Pharmacogenetics of antiangiogenic and antineovascular therapies of age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics.* 2012;13(9):1037-53. DOI: 10.2217/pgs.12.77.

68. Dedania VS, Grob S, Zhang K, Bakri SJ. Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(3):381-91. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000466.
69. Fauser S, Lambrou GN. Genetic predictive biomarkers of anti-VEGF treatment response in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(2):138-52. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.11.002.
70. Strunz T, Pöllmann M, Gamulescu MA, et al. Genetic Association Analysis of Anti-VEGF Treatment Response in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6094. DOI: 10.3390/ijms23116094.
71. Guymer RH, Silva R, Ghadessi M, et al. ANO2 Genetic Variants and Anti-VEGF Treatment Response in Neovascular AMD: A Pharmacogenetic Substudy of VIEW 1 and VIEW 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(8):17. DOI: 10.1167/iovs.65.8.17.
72. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозов Э.В., и др. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):127-135. [Budzinskaia MV, Pogoda TV, Generozov EV, et al. Contemporary pharmacogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(5):127-135. (In Russ.)].