

Ранибизумаб (Луцентис) в лечении пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации

Е.А. Егоров¹, И.А. Романенко², Т.Б. Романова¹, Д.В. Кац¹

¹ РГМУ

² Глаукомный центр при ГКБ №15, Москва

Ranibizumab (Lucentis) in treatment of patients with wet type of age-related macular degeneration

**E.A. Egorov, I.A. Romanenko,
T.B. Romanova, D.V. Katz**

Russian State Medical University, Moscow

Article reviews the results of studies of effect of ranibizumab on the visual acuity of patients with AMD and progression of AMD, perspectives of ranibizumab usage in treatment of patients with AMD.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остается одной из основных причин, приводящих к слепоте в экономически развитых странах [1,6]. Это заболевание проявляется необратимым поражением макулярной зоны с прогрессирующим ухудшением центрального зрения. Степень тяжести процесса зависит от формы ВМД и близости очага к центральной ямке сетчатки. Согласно имеющимся данным, парный глаз поражается не позднее чем через пять лет после заболевания первого [31]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [3]. В клинической практике выделяют две формы ВМД:

- «сухую» (неэкссудативную, атрофическую), характеризующуюся наличием ретинальных друз, дефектов пигментного эпителия, перераспределением пигмента, атрофией пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя;

- «влажную» (экссудативную, неоваскулярную), при которой различают стадии экссудативной отслойки пигментного эпителия, экссудативной отслойки нейроэпителия, неоваскулярную стадию, стадию экссудативно-геморрагической отслойки пигментного эпителия и нейроэпителия и, наконец, стадию рубцевания с формированием фиброваскулярного дисковидного рубца [2].

«Влажная» форма встречается лишь у 10% пациентов, однако именно она является причиной слепоты от ВМД в 90% случаев вследствие появления хориоидальной неоваскулярной мембраны с несостоятельными новообразованными сосудами [8,15].

Одним из основных медиаторов, принимающих участие в патогенетических процессах хориоидальной неоваскуляризации, является фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor-A – VEGF). Многие авторы отмечают значительное повышение содержания VEGF как в стекловидном теле, так и в удаленной хирургически субретинальной неоваскулярной мембране (СНМ) при «влажной» форме ВМД [4,10,29].

VEGF принимает участие в ангиогенезе и лимфангиогенезе в ходе эмбрионального и постнатального развития [8]. Помимо этого, VEGF участвует в формировании костей, тканевой регенерации, процессах гемопоэза [12,30]. Ранее считалось, что VEGF влияет лишь на новообразованные сосуды, но к настоящему времени имеются

данные, свидетельствующие о важной роли этого фактора в нормальном функционировании сосудистого русла кишечника, печени, островков поджелудочной железы и щитовидной железы [14].

Впервые фактор роста эндотелия сосудов был выделен N. Ferrara в 1989 г. [7], однако ранее тот же полипептид был получен H. Dvorak и соавторами, которые назвали вещество фактором сосудистой проницаемости (Vascular Permeability Factor – VPF) [26]. Согласно их гипотезе, основная функция VPF/VEGF в процессе ангиогенеза заключается в обеспечении повышения проницаемости микрососудов для белков плазмы крови, что, в свою очередь, приводит к формированию экстрацеллюлярного фибриноидного геля, являющегося субстратом для роста эндотелия новообразованных сосудов. Проведенные позднее исследования позволили объяснить это предположение способностью VEGF увеличивать фенестрированность эндотелия мелких венул и капилляров [22].

Семейство VEGF-A включает в себя несколько изоформ: VEGF₁₆₅, встречающийся при офтальмопатологии в наибольшей концентрации по сравнению с другими изоформами, а также VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ и VEGF₂₀₆ [9].

В экспериментальных моделях на животных показано, что подавление VEGF предотвращает развитие субретинальной неоваскулярной мембраны, приводит к уменьшению размеров существующей мембраны и снижает патологическую проницаемость новообразованных сосудов [17,19].

Первым препаратом с анти-VEGF-активностью, одобренным в 2004 г. Food and Drug Administration (FDA – Комитет по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) для интравитреального введения при «влажной» форме ВМД, стал пегантантат натрия (Макуген, Pfizer). Он представляет собой модифицированный олигонуклеотид, селективно связывающийся и обладающий высоким сродством к изоформе VEGF₁₆₅.

Ранибизумаб (Луцентис, Novartis Pharma) является антигенсвязывающим Fab-фрагментом гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела, воздействующим на все изоформы VEGF-A.

Толчком к разработке ранибизумаба послужила гипотеза о том, что цельным моноклональным антителам к VEGF-A, обладающим высокой молекулярной массой (например, бевацизумаб – 150 кДа), гораздо сложнее проникать через сетчатку после интравитреального введения, чем веществам с меньшей молекулярной массой (ранибизумаб – 48 кДа) [20].

Эффективность ранибизумаба при возрастной макулярной дегенерации была показана в рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы.

Исследование MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of

Neovascular Age-Related Macular Degeneration) было направлено на изучение эффективности ранибизумаба у пациентов с минимальной классической или скрытой субретинальной неоваскулярной мембраной при ВМД. В течение 2 лет пациентам проводились ежемесячные интравитреальные инъекции 0,3 мг ранибизумаба (238 человек), 0,5 мг ранибизумаба (240 человек) или инъекции плацебо (238 человек) [23]. После 24 мес. терапии у 90% пациентов из группы, получавшей ранибизумаб, потеря остроты зрения не превышала 15 букв (по таблице ETDRS), а в группе контроля этот показатель составил 53%. Более того, прибавка остроты зрения на 15 и более букв наблюдалась в группе пациентов, получавших 0,5 и 0,3 мг препарата в 33,3 и 26,1% соответственно, в то время как в группе контроля – лишь в 3,8%. По истечении 2 лет в среднем острота зрения в группе 0,5 мг ранибизумаба возросла на 6,6 строки, а у пациентов из контрольной группы снизилась на 14,9 строки. Также в данном исследовании было особо отмечено количество пациентов, достигшее важного в функциональном отношении рубежа остроты зрения 20/40, поскольку именно это позволяет обеспечить возможность чтения текста. На момент начала исследования во всех трех группах не было значимой разницы по данному показателю, составлявшему около 15%. Через год после начала лечения способность к чтению сохранилась лишь у 11% пациентов из группы контроля, а в группе ранибизумаба показатель достиг 40%. Еще одним важным аспектом явилось определение процента пациентов с остротой зрения 20/200 и менее, что в США соответствует понятию слепоты. В группе ранибизумаба такую остроту зрения имели 12% пациентов, а в группе плацебо – около 43%. Что касается состояния субретинальной неоваскулярной мембраны, то было показано, что при лечении ранибизумабом ее площадь остается неизменной в течение всего срока наблюдения, а при отсутствии терапии (инъекции плацебо) площадь СНМ увеличилась в среднем на 2 диаметра диска. В целом введение ранибизумаба способствовало снижению проницаемости новообразованных сосудов и уменьшению толщины сетчатки в макулярной области.

В другом многоцентровом клиническом исследовании с активным контролем ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) приняли участие 432 пациента с преимущественно классической СНМ. Основной задачей этого исследования была оценка эффективности ранибизумаба в сравнении с фотодинамической терапией (ФДТ). Пациенты были распределены на 3 группы: 1-й группе (n=143) проводилась ФДТ с вертепорфином (Визудином) каждые 3 мес. и интравитреальные инъекции плацебо 1 раз/мес.; 2-я и 3-я группы получали интравитреально 0,3 мг (n=140) и 0,5 мг (n=140) ранибизумаба ежемесячно в сочетании с имитацией процедуры ФДТ 1 раз в 3 мес. [5]. По завершении 24-месячного исследования было установлено, что потеря остроты зрения менее 15 букв (по таблице ETDRS) в обеих группах, которым вводился ранибизумаб, составила 90%, а в группе ФДТ – 65%. При этом прибавка в остроте зрения на 15 и более букв наблюдалась у 41 и 34% пациентов, получающих 0,5 и 0,3 мг ранибизумаба соответственно, и только у 6% пациентов из группы ФДТ. К окончанию исследования средняя острота зрения в группе терапии 0,5 мг ранибизумабом возросла по сравнению с исходной на 11,3 буквы, в то время как в группе ФДТ снизилась на 10,4 буквы. Полученные результаты сопоставимы с данными исследования MARINA и в совокупности подтверждают способность ранибизумаба значительно улучшать зрительные функции у

пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной при ВМД.

Пациентам, участвовавшим в исследованиях MARINA и ANCHOR, было предложено участие в новом открытом длительном исследовании HORIZON, в рамках которого пациентам будут проводиться интравитреальные инъекции ранибизумаба по мере необходимости. Первые данные говорят о том, что у половины пациентов необходимость в повторных инъекциях возникает уже в течение первых 6 мес.

Исследования MARINA и ANCHOR позволили показать, что улучшение зрительных функций достигает плато к 4-му мес. при ежемесячном интравитреальном введении ранибизумаба, а дальнейшее введение препарата по такой же схеме лишь повышает риск осложнений и делает лечение более дорогим. Таким образом, можно выделить фазу «загрузки», в течение которой вводится 3 дозы препарата с интервалом в 1 мес. для получения первичного ответа, и поддерживающую фазу, требующую менее частых инъекций в соответствии с варьируемым графиком.

Менее частое введение препарата впервые было изучено в исследовании PIER [21,24]. Пациенты были разделены на 3 группы: получающие ранибизумаб 0,5 мг (n=61), 0,3 мг (n=60) или плацебо (n=63). Первые три инъекции пациентам проводили 1 раз в 4 нед., а остальные – с интервалом в 3 мес. К 3-му мес. острота зрения в группах ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг увеличилась на 2,9 и 4,8 буквы, однако через год отмечалось снижение этого показателя на 1,6 и 0,2 буквы в соответствующих группах, а в группе контроля за это время зрение снизилось в среднем на 16,3 буквы. Таким образом, при введении препарата по стандартной схеме 1 раз в 3 мес. полученные показатели хуже, чем в исследованиях MARINA и ANCHOR, где введения производились ежемесячно. Видимо, такая схема лечения не является оптимальной.

В небольшом исследовании PrONTO (Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraOcular Ranibizumab) участвовало 40 пациентов с субфовеолярной СНМ [16]. Первые 3 инъекции проводились ежемесячно, а частота повторных введений устанавливалась в зависимости от клинической картины и данных оптической когерентной томографии (ОКТ): а) при возрастании толщины сетчатки в центральной зоне на 100 мкм; б) при снижении остроты зрения на 5 и более букв; в) при наличии суб- или интратретинальной жидкости в течение 1 мес. после выполненной инъекции; г) при появлении новых геморрагий в макуле; д) при новом появлении классической СНМ. Исследование показало хорошие результаты: острота зрения повысилась в среднем на 9,3 буквы, у 95% пациентов снижение зрения не превысило 15 букв, а у 35% отмечалось повышение на 15 и более букв. Среднее значение толщины сетчатки в центральной зоне уменьшилось на 178 мкм по сравнению с исходными данными. Эти показатели вполне сопоставимы с данными исследований MARINA и ANCHOR, но при этом потребовалось значительно меньше интравитреальных инъекций – 5,6 введения по сравнению с 13 за первый год соответственно. Таким образом, при определении частоты инъекций представляется рациональным опираться на данные ОКТ.

С целью сокращения частоты повторных введений ранибизумаба были предприняты попытки проведения комбинированного лечения совместно с ФДТ, поскольку известно, что ФДТ с вертепорфином провоцирует выработку повышенного количества фактора роста эндотелия сосудов [25,28]. Введение ранибизумаба или какого-либо другого анти-VEGF-препарата незадолго до или после ФДТ может способствовать приостановлению роста СНМ

и уменьшению пропотевания жидкости из новообразованных сосудов. Это, в свою очередь, позволит сократить количество повторных инъекций ранибизумаба и благодаря этому снизить риск развития побочных эффектов. В экспериментах на обезьянах было показано, что комбинация ранибизумаба с ФДТ более эффективна для уменьшения проницаемости сосудов, чем только ФДТ [13].

В многоцентровом рандомизированном простом слепом исследовании I/II фазы FOCUS пациентам с преимущественно классической СНМ проводили: 1-й группе (n=56) – ФДТ + инъекции плацебо, 2-й группе (n=105) – ФДТ + инъекции 0,5 мг ранибизумаба [11]. Препарат вводили через 7 дней после выполнения ФДТ. Далее в соответствии с протоколом исследования ФДТ повторяли 1 раз в 3 мес. при необходимости, а введение ранибизумаба – 1 раз/мес. По истечении 12 мес. были получены следующие результаты: в группе пациентов, которым вводили ранибизумаб, у 90,5% зрение не снизилось более чем на 15 букв, а в 23,8% острота зрения улучшилась на 3 строчки и больше (15 букв); в целом в этой группе средняя острота зрения выросла на 4,9 буквы. Среди пациентов, которым проводилась только ФДТ, потеря остроты зрения меньше, чем 15 букв, наблюдалась у 67,9%, из них прибавили 3 и более строчек 5,4%, а средняя острота зрения снизилась на 8,2 буквы по сравнению с исходной. К тому же количество пациентов, которые нуждались бы в повторных процедурах ФДТ, было значительно меньше в группе с введением ранибизумаба. Похожие результаты были получены через 2 года: у 88% пациентов из группы комбинированной терапии потеря остроты зрения не превышала 15 букв (в группе ФДТ – 75%), 25% прибавили 3 и более строчки (в группе ФДТ – 7%), и улучшение остроты зрения по сравнению с исходным уровнем составило 12,4 буквы.

Более подробно изучить преимущества комбинированного лечения ранибизумабом и ФДТ с вертепорфином по сравнению с монотерапией ранибизумабом призвано исследование SUMMIT. Оно будет включать в себя 3 исследования: DENALI (многоцентровое, двухгодичное, IIIb фаза) будет проводиться в США и Канаде, MONT BLANC – в Европе и EVEREST – в Азии.

На кафедре офтальмологии лечебного факультета РГМУ на базе ГКБ № 15 имени О.М. Филатова проводилось «Исследование эффектов Луцентиса (ранибизумаба) на зависимые от зрения функции у пациентов с неоваскулярной формой макулярной дегенерации (ВМД) с использованием опросника VFQ-25». В нем приняли участие 10 пациентов (10 глаз), имеющих влажную форму ВМД и субретинальную неоваскулярную мембрану. Возраст пациентов находился в пределах от 56 до 79 лет; из них 7 женщин и 3 мужчин. Всем пациентам помимо стандартного офтальмологического обследования были выполнены оптическая когерентная томография и флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГД). Кроме того, до начала лечения и в течение последующих 6 мес. была проведена оценка качества жизни пациентов с использованием опросника VFQ-25.

Введения Луцентиса выполнялись в условиях глазной операционной. В 4–6 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела в верхне-наружном или верхне-внутреннем сегменте были произведены интравитреальные инъекции 0,5 мг ранибизумаба (0,05 мл).

Каждому пациенту были сделаны 3 интравитреальных введения ранибизумаба с интервалом в 1 мес. Срок наблюдения составил 6 мес. с момента первого введения. Через 3 мес. 9 пациентов отметили субъективное улучшение, заключающееся в ослаблении интенсивности и побледне-

нии темного пятна перед глазом, уменьшения искажения линий. У 7 пациентов улучшилась острота зрения в среднем на 1,9 строчки (по таблице Сивцева). По данным ОКТ выявлялось снижение толщины сетчатки от 100 до 300 мкм по сравнению с исходным уровнем и уменьшение видимой части СНМ. К 6-му мес. ощущение субъективного улучшения сохранялось у всех закончивших курс пациентов, однако в среднем острота зрения несколько снизилась относительно результатов, показанных после 3-го мес., составляя 1,1 строчки от исходного уровня.

В ходе исследования возникли нежелательные явления: 1 пациент отказался от продолжения лечения в связи с развившимся ОНМК, с нашей точки зрения не связанное с применением ранибизумаба (было выполнено 2 введения препарата), у 1 пациента отмечалось быстрое снижение остроты зрения (с исходной 0,4 до 0,03) в связи с прогрессирующим помутнением хрусталика. После выполнения факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ острота зрения с коррекцией составила 0,9. У 1 пациента на осмотре после последнего введения Луцентиса острота зрения составляла 0,8 (при исходном значении 0,4), однако через 2 нед. резко снизилась до 0,1, появились новые геморрагии, увеличилась толщина сетчатки и размер СНМ на фоне тяжелого гипертонического криза. Второй рецидив наблюдался еще через месяц. Пациент дважды получал курс консервативной терапии в условиях стационара. При достижении стабилизации уровня артериального давления было рекомендовано продолжить курс интравитреального введения Луцентиса.

Положительный настрой на продолжение лечения сохраняли все пациенты, завершившие исследование. По данным ОКТ и ФАГД, через 6 мес. в повторных введениях Луцентиса не было необходимости у 5 пациентов, а 4 пациентам показано повторное введение препарата.

Таким образом, наш опыт применения ранибизумаба соответствует данным клинических исследований. Ранибизумаб обеспечивает рост и поддержание достигнутой остроты зрения при приемлемой безопасности. Пациенты ощущают стойкое повышение зрительных функций в сочетании с повышением качества жизни.

Ранибизумаб – единственное на сегодняшний день терапевтическое средство, продемонстрировавшее не только возможность остановить потерю зрения у пациентов с ВМД, но даже улучшить его. Как показали клинические исследования, через 12 мес. лечения препаратом ранибизумаб более чем у 90% пациентов зрение стабилизировалось. Преимущество в остроте зрения по сравнению с плацебо сохранялось и через 24 мес. терапии. Также более впечатляющие результаты были получены при сравнении ранибизумаба с пегаптанибом и фотодинамической терапией. Однако в настоящее время неизвестно, сколько интравитреальных инъекций потребуется пациенту после 24 мес.

Литература

1. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации // *Клиническая офтальмология*. 2007. Т. 8. № 3. С. 125–128.
2. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. *Клинический атлас патологии глазного дна*. 3-е изд., стереотип. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 152 с.
3. *Клинические рекомендации. Офтальмология* / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 256 с.
4. Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 1480–1487.
5. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *N. Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1432–1444.
6. Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age-related macular degeneration // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2009. – Vol. 28. – № 1. – P. 1–18.
7. Ferrara N., Henzel W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989. – Vol. 161. – № 2. – P. 851–858.
8. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene // *Nature*. – 1996. – Vol. 380. – № 6573. – P. 439–442.
9. Ferrara N., Davis-Smyth T. *The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor* // *Endocrine Reviews*. – 1997. – Vol. 18. – № 1. – P. 4–25.
10. Grossniklaus H.E., Ling J.X., Wallace T.M. et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization // *Mol. Vis.* – 2002. – Vol. – 21. – № 8. – P. 119–126.
11. Heier J.S., Boyer D.S., Ciulla T.A. et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 1532–1542.
12. Ho Q.T., Kuo C.J. *Vascular Endothelial Growth Factor: Biology and Therapeutic Applications* // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39. – № 7–8. – P. 1349–1357.
13. Husain D., Kim I., Gauthier D. et al. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 509–516.
14. Kamba T., Tam B.Y., Hashizume H. et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – № 2. – P. 560–576.
15. Klein R., Klein B.E., Linton K.L., DeMets D.L. *The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking* // *Am. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 137. – № 2. – P. 190–200.
16. Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E. et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 148. – № 1. – P. 43–58.
17. Miller J.W., Adamis A.P., Shima D.T. et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 574–584.
18. Mitchell P., Korobelnik J.F., Lanzetta P. et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials // *Br. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94. – № 1. – P. 2–13.
19. Pierce E.A., Avery R.L., Foley E.D. et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 905–909.
20. Presta L.G., Chen H., O'Connor S.J. et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. – № 20. – P. 4593–4599.
21. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P. et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – № 2. – P. 239–248.
22. Roberts W.G., Palade G. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor // *J. Cell Sci.* – 1995. – Vol. 108. – P. 2369–2379.
23. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1419–1431.
24. Rosenfeld P.J., Rich R.M., Lalwani G.A. Ranibizumab: Phase III clinical trial results // *Ophthalmol. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 19. – № 3. – P. 361–372.
25. Schmidt-Erfurth U., Schlotzer-Schrehard U., Cursiefen C. et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – № 10. – P. 4473–4480.
26. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid // *Science*. – 1983. – Vol. 219. – № 4587. – P. 983–985.
27. Shahar J., Avery R.L., Heikweil G. et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) // *Retina*. – 2006. – Vol. 26. – № 3. – P. 262–269.
28. Tatar O., Adam A., Shinoda K. et al. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142. – № 1. – P. 95–104.
29. Wells J.A., Murthy R., Chibber R. et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80. – № 4. – P. 363–366.
30. Zelzer E., Mamluk R., Ferrara N. et al. VEGF-A is necessary for chondrocyte survival during bone development // *Development*. – 2004. – Vol. 131. – № 9. – P. 2161–2171.
31. Zweng H.C., Little H.L., Vassiliadis A. *Argon laser photocoagulation*. – St. Louis: Mosby, 1977. – P. 127–162.