Check for updates

Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком (пилотное исследование)

© В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, Т.Д. Охоцимская*, М.В. Рябина, В.А. Фадеева, Т.А. Павленко, О.В. Безнос

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее грозных осложнений сахарного диабета (СД), основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста. В последние годы появились данные о возможной роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе ДР и ее взаимосвязи с системой проангиогенных факторов.
Цель. Изучить влияние антиангиогенной терапии при диабетическом макулярном отеке (ДМО) на системное и локальное содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – ключевого компонента РАС.
Методы. Концентрации АПФ в слезной жидкости (СЖ) обоих глаз и сыворотке крови (СК) определяли до и после интравитреального введения (ИВВ) ранибизумаба у пациентов с ДМО (10 пациентов, 20 глаз). Группа сравнения – 7 пациентов (14 глаз) с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Группа контроля – 10 здоровых лиц (20 глаз). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Концентрацию АПФ определяли иммуноферментным методом. Исследования проводили в основной группе – до, через 1, 2 нед и через 1 мес после ИВВ, в группе сравнения – до и через 1 нед после ИВВ.
Результаты. У пациентов с ДМО исходно отмечалось повышение концентрации АПФ в СЖ обоих глаз в 1,8 раза. После ИВВ концентрация АПФ в СЖ снижалась уже через 1 нед после инъекции, достигая контрольных значений через 2 нед и 1 мес после ИВВ. Концентрация АПФ в СК у пациентов с ДМО исходно была в 2,2 раза ниже контрольных значений. На протяжении исследования отмечалось повышение концентрации АПФ в СК, однако к концу наблюдения показатели продолжали оставаться существенно ниже контрольных значений. У пациентов с ВМД исходно уровень АПФ в СЖ повышен не был; через 1 нед после ИВВ концентрация АПФ в СЖ снижалась в 1,4 раза. Концентрация АПФ в СК исходно была на 25% ниже контрольных значений, после ИВВ ранибизумаба практически не менялась.
Заключение. Выявленные изменения концентрации АПФ у больных с ДМО могут обсуждаться в качестве дополнительного прогностического критерия развития ДМО у больных с ДР. Изменения концентрации АПФ у пациентов с ДМО на фоне антиангиогенной терапии свидетельствуют о взаимном влиянии РАС и ангиогенной системы. Аналогичные изменения, полученные после ИВВ ранибизумаба при ВМД, подтверждают взаимовлияние этих двух систем. Представленные данные открывают перспективы для поиска новых путей патогенетически обоснованной терапии ДМО и ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, ренин-ангиотензиновая система, ангиотензин-превращающий фермент, АПФ, ранибизумаб, антиангиогенная терапия, ингибиторы ангиогенеза.

The effect of intravitreally administered angiogenesis inhibitor on the concentration of angiotensin-converting enzyme in the blood serum and lacrimal fluid in patients with diabetic macular edema

© Vladimir V. Neroev, Natalia B. Chesnokova, Tatiana D. Okhotsimskaya*, Marina V. Ryabina, Victoria A. Fadeeva, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic retinopathy (DR) is one of the more serious complications of diabetes and the main cause of blindness among working-age individuals. In recent years, information has emerged on the possible role of the renin-angiotensin system (RAS) in the pathogenesis of DR, and DR's possible connection with the system of pro-angiogenic factors.
AIM: To study the impact of anti-angiogenic therapy on systemic and local concentrations of angiotensin-converting enzyme (ACE), a key component of RAS, for patients with diabetic macular edema (DME).
MATERIAL AND METHODS: The concentration of ACE in the lacrimal fluid and blood serum in 10 patients (20 eyes) with DME was determined before and after intravitreal injection (IVI) of ranibizumab. The comparison group consisted of 7 patients (14 eyes) with age-related macular degeneration (AMD). The control group consisted of 10 healthy individuals (20 eyes). All groups were comparable in age and sex. The concentration of ACE was determined by enzyme immunoassay. The main group was examined four times: before IVI of ranibizumab, and then one week, two weeks and one month after IVI of ranibizumab. The comparison group was examined before, and then one week after, IVI of ranibizumab.
RESULTS: In patients with DME, there was an initial 1.8-fold increase in the concentration of ACE in the lacrimal fluid of both eyes. A week after IVI of ranibizumab, the concentration of ACE in the lacrimal fluid began to decrease, reaching the control level after two weeks, and remaining there one month after IVI of ranibizumab. Initially, the concentration of ACE in the blood serum in patients with DME was 2.2 times lower than the control level. After IVI of ranibizumab there was an increase in the concentration of ACE in the blood serum, but by the end of the observation, the indicators continued to remain well below the control level. In patients with AMD, the initial concentration of ACE in the lacrimal fluids was not elevated; the concentration of ACE in the lacrimal fluids decreased 1.4 times one week after IVI of ranibizumab. The concentration of ACE in the blood serum of the patients

Copyright © 2019 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND

doi: 10.14341/probl9710
Проблемы эндокринологии 2019. – Т. 65. – №2. – С. 72–78
Problems of Endocrinology 2019;65(2):72-78

with AMD was initially 25% lower than the control level, and essentially did not change after IVI of ranibizumab.
CONCLUSIONS: Changes in the concentration of ACE in patients with DME may be a new prognostic criterion for the development of DME for patients with diabetes. These changes in the concentration of ACE, in the context of antiangiogenic therapy, indicate an interaction between the renin-angiotensin and angiogenic systems. Similar changes that were observed after IVI of ranibizumab in patients with AMD confirm the mutual influence of these two systems.
The data presented in this study open up prospects for finding new pathways of pathogenic therapy for diabetic macular edema and diabetes.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme, ACE; ranibizumab, anti-angiogenic therapy, angiogenesis inhibitors, VEGF.

Обоснование

По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается около 415 млн человек с сахарным диабетом (СД), и к 2040 г. этот показатель может увеличиться до 642 млн [1]. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее грозных осложнений СД, основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах [2]. Слепота у больных СД наступает в среднем в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Основными причинами снижения зрения при ДР являются пролиферативные изменения и диабетический макулярный отек (ДМО) [3]. ДМО может проявляться на всех стадиях ДР и, несмотря на появление антиангиогенной терапии, по-прежнему остается основной причиной снижения центрального зрения у пациентов с СД. Поиск новых звеньев патогенеза и методов лечения ДМО является актуальной научной и медико-социальной задачей.

В патогенезе ДМО большую роль играют ангиогенные факторы, основным из которых в настоящее время считается сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Терапия ингибиторами VEGF доказала свою эффективность в лечении ДМО [4]. Существуют и другие ангиогенные факторы; определенная роль среди них отводится ангиотензину-II (AII) – основному вазоактивному эффектору ренин-ангиотензиновой системы (РАС), одной из важнейших регуляторных систем организма. Существование тканевых локальных РАС в различных органах и тканях, независимых от системной (циркуляторной) РАС, было описано еще в 90-х годах прошлого столетия [5].

В 1996 г. в глазу человека были обнаружены локальная РАС и ее ключевой фермент – ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) [6]. В дальнейших исследованиях в ткани сетчатки были обнаружены компоненты РАС (ренин, проренин, АПФ, AI, AII, рецепторы к AII) в концентрациях, превышающих их содержание в плазме крови. На тканевом уровне компоненты РАС влияют на проницаемость клеточных мембран, деление клеток и синтез соединительной ткани. Установлено участие РАС в развитии воспаления, окислительного стресса, ангиогенеза, апоптоза и других процессов [7].

В последние годы в литературе появились данные о возможной взаимосвязи VEGF, компонентов РАС и пролиферативных процессов. На модели ретинопатии недоношенных было показано, что AII увеличивает выработку мРНК рецептора VEGF 2-го типа (VEGF R-2) в эндотелиальных клетках сетчатки [8]. M. Nath и соавт. [7] показали, что AII может потенцировать или инициировать неоваскуляризацию сетчатки, вызываемую VEGF. Было высказано предположение, что AII выступает в качестве первичной эффекторной молекулы при неоваскуляризации сетчатки, воздействуя через рецептор AII 2-го типа или цитокины.

При СД в глазу выявлена высокая экспрессия компонентов РАС. Как в эксперименте на животных, так и у больных с ПДР, которым проводилась витрэктомия, было выявлено значимо большее содержание ренина, проренина и AII в витреальной жидкости, чем в контроле (без СД и ДР) [9]. Haque R. и соавт. [10] обнаружили корреляцию между повышенными концентрациями AII и VEGF в витреальной жидкости больных СД. Считается, что повышение уровня AII увеличивает экспрессию VEGF. Интраокулярная концентрация различных компонентов РАС коррелировала с тяжестью ДР.

Имеются данные о влиянии препаратов, блокирующих активность РАС (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов AII 1-го типа), на пролиферативные процессы в глазу, в том числе при ДР [11]. Описано снижение уровня VEGF на фоне приема этих препаратов [12]. Однако вопрос о возможном влиянии антиангиогенной терапии на РАС остается открытым.

Цель

Изучить влияние антиангиогенной терапии при ДМО на системное и локальное содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – ключевого компонента РАС.

Методы

Дизайн исследования

В пилотное проспективное наблюдательное моноцентровое контролируемое нерандомизированное исследование включены пациенты с ДМО и влажной формой ВМД (вВМД), которым на базе ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» проводилось

 DOI: https://doi.org/10.14341/probl9710

интравитреальное введение (ИВВ) препарата ранибизумаб. Группу контроля составляли здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, оптическую когерентную томографию (ОКТ), определение концентрации АПФ в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) до и после ИВВ.

Критерии соответствия

Возраст пациентов старше 18 лет.

Билатеральный ДМО (толщина сетчатки в центральной зоне ⩾ 450 мкм). У всех пациентов с ДМО диагностирована пролиферативная ДР с проведенной ранее (⩾1 года) панретинальной лазеркоагуляцией и отсутствием клинических признаков прогрессирования ДР (отсутствие преретинальных и интравитреальных геморрагий и прогрессирования неоваскуляризации).

Монолатеральная форма вВМД. На парном глазу – сухая форма ВМД.

Критериями исключения из исследования являлись другие заболевания глаз, проведенная ранее антиангиогенная терапия, декомпенсация СД (HbA_{1c}⩾10%) или гипертонической болезни, прием ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АТ1-подтип).

Продолжительность исследования

Срок проведения исследования январь–март 2018 г. Исследования проводили в основной группе до лечения, затем через 1, 2 нед и через 30 дней после ИВВ ранибизумаба, в группе сравнения – до и через 1 нед после ИВВ. Инъекцию ранибизумаба осуществляли в глаз с более высоким ДМО в основной группе и в глаз с вВМД в группе сравнения, парные глаза оставались под наблюдением. В группе контроля исследования проводили однократно.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам проводили комплексное клинико-функциональное обследование, включающее, помимо стандартного офтальмологического обследования, ОКТ. У всех пациентов отбирали пробы крови из локтевой вены по стандартной методике; слезную жидкость собирали стерильными капиллярами, собранный материал замораживали.

Основной исход исследования

Оценивалась концентрация АПФ в СК и СЖ в обследуемых группах.

Анализ в подгруппах

Пациенты был разделены на три группы.

Основная группа – 10 пациентов (20 глаз) с ДМО. Средний возраст пациентов 57,5 (53–59,5) года. У всех пациентов был диагностирован СД 2-го типа, средняя длительность заболевания на момент осмотра – 11,8 года (8,9–13,9), HbA_{1c} – 7,3% (6,1–8,4).

Группа сравнения – 7 пациентов (14 глаз) с ВМД. Средний возраст 56 (52–60) лет.

Группа контроля – 10 здоровых лиц (20 глаз), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами других групп.

Методы регистрации исходов

Оценивали концентрации АПФ в СК и СЖ, до и в динамике после инъекции, а также в сравнении с группой контроля. Концентрацию АПФ в СК и СЖ определяли иммуноферментным методом с помощью диагностического ИФА-набора (Biotechne, Human ACE, США). ИВВ осуществляли по стандартной методике в условиях операционной.

Этическая экспертиза

Выписка из протокола заседания Этического комитета ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России №35/2 от 10.04.2017 г.

Статистический анализ

Полученные результаты были внесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2011 (Microsoft Corp., США). Статистический анализ производился при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, входящей в стандартный комплект Microsoft Office, а также статистического пакета «STATISTICA 10.0» (Stat Soft Inc., США). Применялись общепринятые методы статистической обработки: количественные показатели с ненормальным распределением представлены в виде медианы и 25 и 75 квартилей [Me (Q25;Q75)]; при сравнении количественных признаков использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при p <0,05.

Результаты

У пациентов с ДМО и ВМД через 1 мес после ИВВ ранибизумаба отмечалось повышение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) с 0,34 (0,29; 0,45) до 0,41 (0,31; 0,51) и с 0,43 (0,35; 0,51) до 0,56 (0,47; 0,68) соответственно, что коррелировало с данными ОКТ. Зарегистрировано снижение толщины сетчатки в центральной зоне с 551,1 (454,5; 648,3) до 345,4 (247,1; 358,5) мкм у пациентов с ДМО и с 343,5 (327,6; 361,2) до 251,4 (198,4; 279,7) мкм в группе ВМД на глазу, где проводилось ИВВ **(табл. 1, 2)**.

Результаты изменений концентрации АПФ в СЖ и СК на фоне антиангиогенной терапии представлены в **табл. 3, 4**.

Таблица 1. **Динамика МКОЗ и толщины сетчатки у пациентов с ДМО на фоне интравитреального введения ранибизумаба**

Параметр	Срок наблюдения				Контроль (*n*=10)
	до ИВВ (*n*=10)	1 нед (*n*=10)	2 нед (*n*=10)	1 мес (*n*=10)	
МКОЗ	0,34* (0,29;0,45)	0,37* (0,21;0,48)	0,39* (0,35;0,41)	0,41* (0,31; 0,51)	1,0
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	551,1* (454,5; 648,3)	499,2* (332,5; 628,3)	394,8* (288,7; 497,9)	345,4** (247,1; 358,5)	249,1 (235,4; 269,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3* – $p<0,05$ при сравнении с контролем; ** – то же при сравнении с исходными показателями.

Таблица 2. **Динамика МКОЗ и толщины сетчатки у пациентов с ВМД на фоне интравитреального введения ранибизумаба**

Параметр	Срок наблюдения		Контроль (*n*=10)
	до ИВВ (*n*=7)	1 нед (*n*=7)	
МКОЗ	0,43* (0,35; 0,51)	0,56* (0,47; 0,68)	1,0
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	343,5* (327,6; 361,2)	251,4** (198,4; 279,7)	251,1 (221; 274)

Таблица 3. **Динамика изменений концентрации АПФ в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с ДМО на фоне антиангиогенной терапии**

Концентрация АПФ, нг/мл	Срок наблюдения				Контроль (*n*=10)
	до ИВВ (*n*=10)	1 нед (*n*=10)	2 нед (*n*=10)	1 мес (*n*=10)	
Слезная жидкость (глаз с ИВВ)	4,27* (2,86; 5,89)	3,23 (2,29; 4,45)	1,99** (1,56; 3,25)	2,83 (1,88; 3,79)	2,43 (1,84; 2,87)
Слезная жидкость (парный глаз)	4,64* (2,77; 6,56)	3,61 (2,28; 5,63)	1,77** (1,58; 2,94)	2,52 (2,17; 2,84)	
Сыворотка крови	38,05* (33,46; 38,83)	37,07* (36,24; 39,71)	42,34* (40,54; 45,08)	46,56* (44,42; 48,57)	85,36 (81,41; 98,77)

Таблица 4. **Динамика изменений концентрации АПФ в слезной жизни и сыворотке крови на фоне антиангиогенной терапии у пациентов с ВМД**

Концентрация АПФ, нг/мл	Срок наблюдения		Контроль (*n*=10)
	до ИВВ (*n*=7)	1 нед (*n*=7)	
Слезная жидкость (глаз с ИВВ)	2,79 (2,01; 3,31)	1,74 (1,43; 1,77)	2,43 (1,84; 2,87)
Слезная жидкость (парный глаз)	2,03 (1,54; 3,84)	1,39* (1,35; 1,59)	
Сыворотка крови	64,22* (63,39; 76,43)	64,51* (58,65; 80,77)	85,36 (81,41; 98,77)

Примечание. * – $p<0,05$ при сравнении с контролем.

В норме концентрация АПФ в СЖ составляла 2,43 (1,84;2,87) нг/мл.

У пациентов с ДМО исходно отмечалось повышение концентрации АПФ в СЖ по сравнению с контрольной группой, причем эта закономерность отмечалась как на глазу с ДМО и ИВВ (в 1,8 раза), так и на парном глазу, куда инъекция не проводилась (в 1,9 раза).

На фоне ИВВ ранибизумаба исходно повышенная концентрация АПФ в СЖ снижалась уже через 1 нед, максимальное снижение отмечалось через 2 нед, что коррелирует с фармакокинетикой ранибизумаба в глазу [13]. Через 1 мес после ИВВ концентрация АПФ сохранялась в пределах нормальных значений, хотя и отмечалась тенденция к росту показателя.

При ВМД исходно уровень АПФ в СЖ повышен не был, однако через 1 нед после ИВВ ранибизумаба также отмечалось снижение концентрации АПФ (в 1,4 раза).

Концентрация АПФ в СК в контрольной группе составляла 85,36 нг/мл (81,41; 98,77). Концентрация АПФ в СК у обследованных пациентов с ДМО была в 2,2 раза ниже контрольных значений и составляла исходно 38,05 нг/мл (33,46; 38,83). На протяжении исследования отмечалось некоторое повышение концентрации АПФ в СК (на 3, 11 и 22% через 1 нед, 2 нед и 1 мес соответственно по сравнению с показателями до лечения), однако и к концу наблюдения показатели продолжали оставаться существенно ниже контрольных значений (в 1,8 раза).

У пациентов с ВМД исходно концентрация АПФ в СК была на 25% ниже контрольных значений и практически не изменялась после ИВВ ранибизумаба.

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

 DOI: https://doi.org/10.14341/probl9710

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии ИВВ ранибизумаба на содержание ключевого фермента РАС – АПФ как в системном кровотоке, так и локально в СЖ.

До лечения у пациентов с ДМО выявлено почти двукратное повышение содержания АПФ в СЖ при одновременном двукратном снижении концентрации этого фермента в СК. Под воздействием антиангиогенной терапии отмечалось снижение АПФ в СЖ. Причем эта закономерность отмечалась как для глаза с ДМО и ИВВ, так и для парного глаза, куда инъекция не проводилась. Уровень АПФ в СК у пациентов с ДМО после инъекции постепенно повышался, однако не достигал показателей контрольной группы.

У пациентов с ВМД до лечения концентрация АПФ в СК и СЖ практически не отличалась от контрольных значений. После ИВВ ранибизумаба происходило снижение исходно нормальных уровней АПФ в СЖ. Причем это отмечалось как на глазу с вВМД, в который проводилась инъекция, так и на парном глазу. Концентрация АПФ в СК на фоне ИВВ при ВМД существенно не менялась.

Обсуждение основного результата исследования

Изменение концентрации АПФ в СЖ на парном глазу, в который не проводилась ИВВ, является интересным наблюдением. Можно было бы думать о системном влиянии препарата, однако отсутствие изменения концентрации АПФ в СК противоречит этому предположению и наталкивает на мысль об окуло-окулярных взаимодействиях, обусловленных сложным комплексом нейрогуморальных механизмов [14].

РАС играет важную роль в прогрессировании ДР [15]. Повышение концентрации AII, АПФ, VEGF в тканях глаза увеличивает риск неоваскуляризации и увеличения проницаемости сосудов [16]. Доказано повышение концентрации AII, VEGF и проренина в стекловидном теле у пациентов при тяжелом течении ПДР [17].

Ранее при исследовании активности АПФ у больных ДР нами было выявлено ее повышение в СК по мере прогрессирования заболевания при одновременном снижении активности АПФ в СЖ [18]. В настоящей работе, напротив, было обнаружено повышение концентрации АПФ в СЖ у пациентов с ДМО. Возможно, эти различия связаны с действием эндогенных ингибиторов фермента [19]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости сопоставления изменений системного и локального содержания и активности АПФ при ДР.

Известно, что АПФ участвует не только в образовании AII, но и распаде брадикинина, который при снижении содержания АПФ может накапливаться в тканях глаза [20]. Брадикинин относится к калликреин-кининовой системе и способствует усилению проницаемости сосудов, вызывает вазодилятацию и может усиливать отек тканей. Обнаруженное нами снижение концентрации АПФ в СК у больных с ДМО может быть причиной меньшего поступления этого фермента с кровотоком в сетчатку и приводить к накоплению брадикинина, создавая условия для появления макулярного отека. Уменьшение количества брадикинина могло бы снижать риск возникновения ДМО, что открывает новые перспективы для терапии данного состояния. Возможно, снижение содержания АПФ в крови является характерной особенностью больных с ДМО и может быть использовано как дополнительный прогностический критерий отека у пациентов с ДР.

Снижение концентрации АПФ в СЖ у пациентов с ДМО и ВМД после ИВВ ранибизумаба свидетельствует о взаимосвязи локальной РАС и ангиогенной системы и обосновывает поиск новых возможностей лечения ДМО с помощью коррекции РАС.

Заключение

Получены новые данные, касающиеся содержания АПФ в СК и СЖ у пациентов с ДМО: снижение содержания АПФ в СК, повышение содержания АПФ в СЖ. Выявленные изменения концентрации АПФ у больных с ДМО могут обсуждаться в качестве дополнительного прогностического критерия макулярного отека у больных с ДР. Изменения концентрации АПФ (снижение концентрации в СЖ и повышение в СК) у пациентов с ДМО на фоне антиангиогенной терапии свидетельствуют о взаимном влиянии РАС и ангиогенной системы. Аналогичные изменения (снижение концентрации АПФ в СЖ), полученные после ИВВ ранибизумаба при вВМД, подтверждают взаимовлияние двух систем.

Представленные данные открывают перспективы для поиска новых путей патогенетически обоснованной терапии ДМО и ДР.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, Т.Д. Охоцимская, М.В. Рябина, В.А. Фадеева, О.В. Безнос, Т.А. Павленко; сбор и обработка материала – В.А. Фадеева, Т.Д. Охоцимская, О.В. Безнос, Т.А. Павленко; статистическая обработка данных: В.А. Фадеева, Т.Д. Охоцимская, О.В. Безнос, Т.А. Павленко; написание текста – В.А. Фадеева, Т.Д. Охоцимская; редактирование – Н.Б. Чеснокова, Т.Д. Охоцимская, М.В. Рябина, В.А. Фадеева, Т.А. Павленко. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 7th. Brussels: IDF; 2015.
2. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. doi: https://doi.org/10.2337/dc16-2641
3. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М. и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №4. – С. 263-269. [Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Zaynullin RM, at al. Macular oedema as manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):263-269. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/DM8328
4. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, et al. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(3):1008-1018.
5. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(2):159-163. doi: https://doi.org/10.1136/bjo.80.2.159.
6. White AJ, Cheruvu SC, Sarris M, et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(1):59-66. doi: https://doi.org/10.1177/1470320314549791
7. Nath M, Chandra P, Halder N, et al. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity – A Possible Target for Therapeutic Intervention. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168809. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168809
8. Kim JH, Kim JH, Yu YS, et al. Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(3):621-628. doi: https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.154
9. Haque R, Iuvone PM, He L, et al. Prorenin receptor (PRR)-mediated NADPH oxidase (Nox) signaling regulates VEGF synthesis under hyperglycemic condition in ARPE-19 cells. *J Recept Signal Transduct Res*. 2017;37(6):560-568. doi: https://doi.org/10.1080/10799893.2017.1369120
10. Wang B, Wang F, Zhang Y, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):263-274. doi: https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70256-6
11. Behl T, Kotwani A. Potential of angiotensin II receptor blockers in the treatment of diabetic retinopathy. *Life Sci*. 2017;176:1-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.020
12. Fogli S, Del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010-1020. doi: https://doi.org/10.1038/s41433-018-0021-7
13. Зуева М.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А., и др. Классификация окуло-окулярных реакций при тяжелой механической травме глаза по данным электрофизиологических и иммунологических исследований. // *Рефракционная хирургия и офтальмология*. – 2007. – Т. 7. – №1. – С. 35-41. [Zueva MV, Slepova OS, Gundorova RA, et al. The classification of oculo-ocular reactions after severe mechanical ocular trauma by the data of electrophysiological and immunological examinations. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2007;7(1):35-41. (In Russ.)]
14. Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, Ahmad S. Role of Tissue Renin-angiotensin System and the Chymase/angiotensin-(1-12) Axis in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Curr Med Chem*. 2017;24(28):3104-3114. doi: https://doi.org/10.2174/0929867324666170407141955
15. Qian X, Lin L, Zong Y, et al. Shifts in renin-angiotensin system components, angiogenesis, and oxidative stress-related protein expression in the lamina cribrosa region of streptozotocin-induced diabetic mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(3):525-534. doi: https://doi.org/10.1007/s00417-017-3866-8
16. Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(1):7-16. doi: https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.09.009
17. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охоцимская Т.Д., и др. Активность ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезе у пациентов с диабетической ретинопатией // *Вестник офтальмологии*. – 2006. – Т. 122. – №3. – С. 11-14. [Neroev VV, Chesnokova NB, Okhotsimskaia TD, at al. Activity of angiotensin-converting enzyme in the blood and tear of patients with diabetic retinopathy. *Annals of ophtalmology*. 2006;122(3):11-14 (In Russ.)]
18. Danilov SM, Lunsdorf H, Akinbi HT, et al. Lysozyme and bilirubin bind to ACE and regulate its conformation and shedding. *Sci Rep*. 2016;6:34913. doi: https://doi.org/10.1038/srep34913
19. Campbell DJ. Neprilysin Inhibitors and Bradykinin. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:257. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00257

Рукопись получена: 09.06.2017
Одобрена к публикации: 08.02.2019
Опубликована online: 10.04.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Охоцимская Татьяна Дмитриевна**, к.м.н. [Tatiana D. Okhotsimskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, Москва, 105062, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19 [address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya street, 105062, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1121-4314; eLibrary SPIN: 9917-7103; e-mail: tata123@inbox.ru

Нероев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8480-0894; eLibrary SPIN: 5214-4134; e-mail: sekr@igb.ru

Фадеева Виктория Анатольевна [Victoria. A. Fadeeva, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4460-2620; eLibrary SPIN: 3305-2647; e-mail: vika.fadeeva.90@mail.ru

Рябина Марина Владимировна, к.м.н. [Marina V. Ryabina, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7961-8695; eLibrary SPIN: 6928-5676; e-mail: mryabina@yandex.ru

Чеснокова Наталья Борисовна, д.б.н., профессор [Natalia B. Chesnokova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7856-8005; eLibrary SPIN: 8705-7248; e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru

Павленко Татьяна Аркадьевна, к.м.н. [Tatiana A. Pavlenko, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8032-4248; eLibrary SPIN: 7940-3050; e-mail: tanya1975_@inbox.ru

Безнос Ольга Валерьевна [Olga V. Beznos, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7557-4955; eLibrarySPIN: 7894-5162; e-mail: olval2011@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охоцимская Т.Д., Рябина М.В., Фадеева В.А., Павленко Т.А., Безнос О.В. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком (пилотное исследование). // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №2. – С. 72-78. doi: https://doi.org/10.14341/probl9710

TO CITE THIS ARTICLE:
Neroev VV, Chesnokova NB, Okhotsimskaya TD, Ryabina MV, Fadeeva VA, Pavlenko TA, Beznos OV. The effect of intravitreally administered angiogenesis inhibitor on the concentration of angiotensin-converting enzyme in the blood serum and lacrimal fluid in patients with diabetic macular edema. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):72-78. doi: https://doi.org/10.14341/probl9710