ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА, ОККЛЮЗИЙ ВЕН СЕТЧАТКИ И ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ АТРОФИИ: ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ОГРАНИЧЕНИЯ БЛОКАДЫ КАСКАДА АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Нежувака И.А., Нечкина Т.Н.*, Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М.
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_4_S1_110

Резюме. Цель. Проанализировать общие патогенетические механизмы диабетического макулярного отека (ДМО), окклюзий вен сетчатки (ОВС) и географической атрофии (ГА), а также оценить ограничения существующей анти-VEGF терапии и перспективы препаратов, воздействующих на открытые пути каскада арахидоновой кислоты, интерлейкины и ферроптоз.

Материалы и методы. Проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, представленных в базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU, посвященных патогенезу и терапии сосудистых и нейродегенеративных заболеваний сетчатки. Рассмотрены результаты клинических исследований новых препаратов (Тонаберсат, Вамикибарт, K8, RC28-E и др.). Результаты. Анализ литературы показал, что ни один из существующих препаратов не блокирует каскад арахидоновой кислоты полностью. Анти- VEGF препараты не влияют на 5-ЛОГ-путь и FGF-путь, а также не разрывают порочный круг VEGF → ЦОГ-2 → VEGF. Это объясняет резистентность и остаточный отек у части пациентов. В обзоре рассмотрены новые мишени: NLRP3 инфламмасома, интерлейкин-6 (IL-6) и механизм ферроптоза, лежащий в основе ГА. Выводы. Понимание многоуровневости патогенеза обосновывает необходимость комбинированной блокады медиаторов на разных уровнях (от ФЛА2 до IL-6 и ферроптоза). Новые препараты, такие как ингибиторы инфламмасомы и анти-IL-6, представляют собой перспективное направление для преодоления резистентности к существующей терапии.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, окклюзия вен сетчатки, географическая атрофия, каскад арахидоновой кислоты, VEGF, интерлейкины, ферроптоз, NLRP3.

COMMON PATHOGENETIC MECHANISMS OF DIABETIC MACULAR EDEMA, RETINAL VEIN OCCLUSION, AND GEOGRAPHIC ATROPHY: CHRONIC INFLAMMATION AND LIMITATIONS OF ARACHIDONIC ACID CASCADE BLOCKADE

Nezhuvaka I.A., Nechkina T.N.*, Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M.
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Aim. To analyze the common pathogenetic mechanisms of diabetic macular edema (DME), retinal vein occlusion (RVO), and geographic atrophy (GA), as well as to evaluate the limitations of existing anti-VEGF therapy and the prospects of drugs targeting open pathways of the arachidonic acid cascade, interleukins, and ferroptosis.

Materials and Methods. A comprehensive analysis of Russian and international scientific publications indexed in PubMed, Scopus, and eLIBRARY.RU was conducted. The review includes data from clinical trials of novel drugs (Tonabersat, Vamikibart, K8, RC28-E, etc.).Results. The literature analysis revealed that no existing drug completely blocks the arachidonic acid cascade. Anti-VEGF agents do not affect the 5-LOX pathway or the FGF pathway, nor do they break the vicious cycle of VEGF → COX-2 → VEGF. This explains treatment resistance and residual edema in a subset of patients. The review discusses new targets: the NLRP3 inflammasome, interleukin-6 (IL-6), and the mechanism of ferroptosis underlying GA. Conclusions. Understanding the multi-level nature of pathogenesis justifies the need for combined blockade of mediators at different levels (from PLA2 to IL-6 and ferroptosis). Novel drugs, such as inflammasome inhibitors and anti-IL-6 agents, represent a promising direction for overcoming resistance to existing therapy.

Keywords: diabetic macular edema, retinal vein occlusion, geographic atrophy, arachidonic acid cascade, VEGF, interleukins, ferroptosis, NLRP3.

Введение

Современная офтальмология демонстрирует значительный прогресс в лечении сосудистых заболеваний сетчатки, таких как диабетический макулярный отек (ДМО), тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) и неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД). Внедрение интравитреальных анти- VEGF препаратов и имплантов глюкокортикостероидов (Озурдекс) позволило существенно снизить риск необратимой потери зрения.

Однако реальная клиническая практика сталкивается с рядом ограничений. По данным крупных многоцентровых исследований, от 20% до 40% пациентов с ДМО демонстрируют субоптимальный или неполный ответ на анти- VEGF препараты [1; 2]. В случаях тромбоза ЦВС резистентность и рецидивирующее течение макулярного отека требуют многократных введений [3]. Одной из причин этого является сложность патогенеза: VEGF – лишь один из медиаторов, в то время как воспалительные цитокины, лейкотриены и факторы роста фибробластов продолжают поддерживать патологический процесс [4; 5]. Отечественные исследователи также подчеркивают роль патогенетических биомаркеров и персонализированного подхода в терапии диабетического макулярного отека и окклюзий [23; 24].

Анти- VEGF препараты эффективно нейтрализуют уже выделившийся VEGF, но не блокируют его дальнейшую продукцию. Существует несколько «обходных путей», которые не перекрываются современными препаратами: 5-липооксигеназный путь (5-ЛОГ) с продукцией лейкотриенов, FGF-путь, активирующий пролиферацию эндотелия, и трансцеллюлярный метаболизм LTA4 [6; 7].

Интерлейкины (IL-1β, IL-6, TNF-α) стоят над каскадом арахидоновой кислоты, запуская экспрессию ФЛА 2, ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. IL-6, в частности, повышает сосудистую проницаемость и способствует инфильтрации лейкоцитов [8]. Ограничение блокады только VEGF или только ФЛА 2 не позволяет полностью подавить этот цитокиновый шторм.

Отдельного внимания заслуживает связь каскада с ферроптозом – железозависимой перекисной гибелью

* e-mail: nezhuvaka.irina@yandex.ru

клеток, лежащей в основе географической атрофии (Г А). Эта связь реализуется через 5-ЛОГ-путь. Активация 5-ЛОГ ведет к усилению перекисного окисления липидов (LPO) и накоплению продуктов окисления в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) [9; 10].

Цель

Анализ общих патогенетических механизмов ДМО, ОВС и ГА , а также обоснование необходимости разработки препаратов с принципиально иными точками приложения.

Материалы и методы

Проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных патогенезу и лечению ДМО, окклюзий вен сетчатки и географической атрофии. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU. Дополнительно рассматривались публикации, имеющие фундаментальное значение для понимания каскада арахидоновой кислоты, роли интерлейкинов и механизмов ферроптоза. Особое внимание уделено данным клинических исследований новых препаратов (Тонаберсат, Вамикибарт, KSI-501, K8, RC28-E).

Результаты

Две оси патогенеза: воспаление и ангиогенез

Патогенез сосудистых заболеваний сетчатки удобно рассматривать через призму двух взаимосвязанных осей.

Ось 1: Воспаление (каскад арахидоновой кислоты). Триггеры (тромбоз, ишемия, гипергликемия) активируют ФЛА2, которая вырезает арахидоновую кислоту (АК) из мембранных фосфолипидов. Далее путь расходится на две параллельные ветви: (Рис. 1).

- ЦОГ-путь: ЦОГ-1 и ЦОГ-2 превращают АК в эндопероксиды, из которых образуются простагландины и тромбоксан. Простагландины через cAMP/PKA стимулируют выработку VEGF.
- 5-ЛОГ-путь: 5-липооксигеназа превращает АК в 5-HPETE, затем в LTA4. Из LTA4 образуются LTB4 (хемотаксис нейтрофилов) и цистеиниловые лейкотриены, повышающие сосудистую проницаемость и вызывающие окислительный стресс.

Ось 2: Ангиогенез (FGF + VEGF). Параллельно ишемия и воспаление активируют HIF-1α, который запускает выработку VEGF. Кроме того, FGF через свой рецептор FGFR активирует путь Akt/ERK, который стимулирует пролиферацию эндотелия и дополнительную выработку VEGF. Исследования Файзрахманова и соавт. демонстрируют вовлечение в патологический процесс нейроретинальных структур при окклюзии центральной вены сетчатки, что подтверждает сложность и многоуровневость механизмов [25] (Рис 2).



Рис. 1.

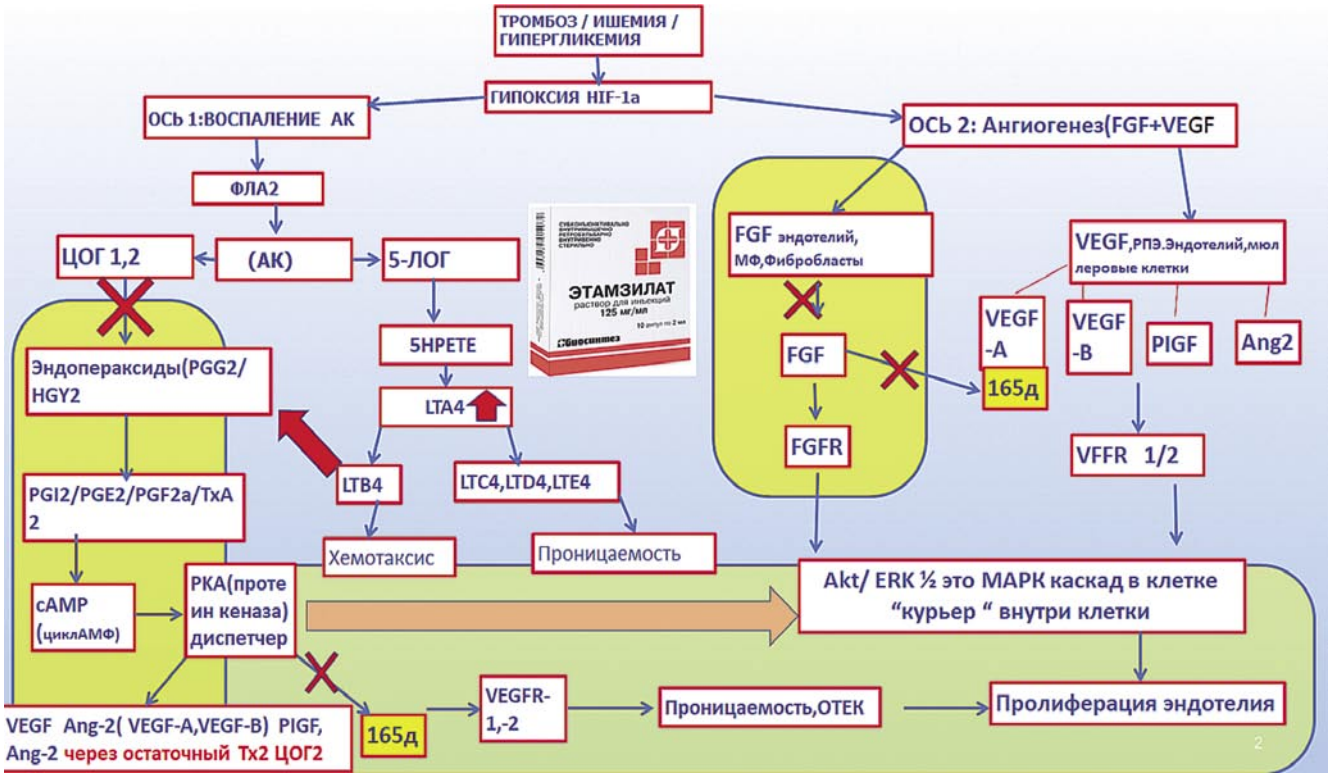


Рис. 2.

Порочные круги, которые не разрываются монотерапией

1. Первый порочный круг (VEGF ↔ ЦОГ-2): VEGF-A, связываясь с VEGFR-2, активирует NF-κB, что приводит к транскрипции ЦОГ-2. ЦОГ-2 через простагландины и cAMP/PKA стимулирует выработку нового VEGF-A. Анти- VEGF не разрывает этот круг [4] (Рис. 3).

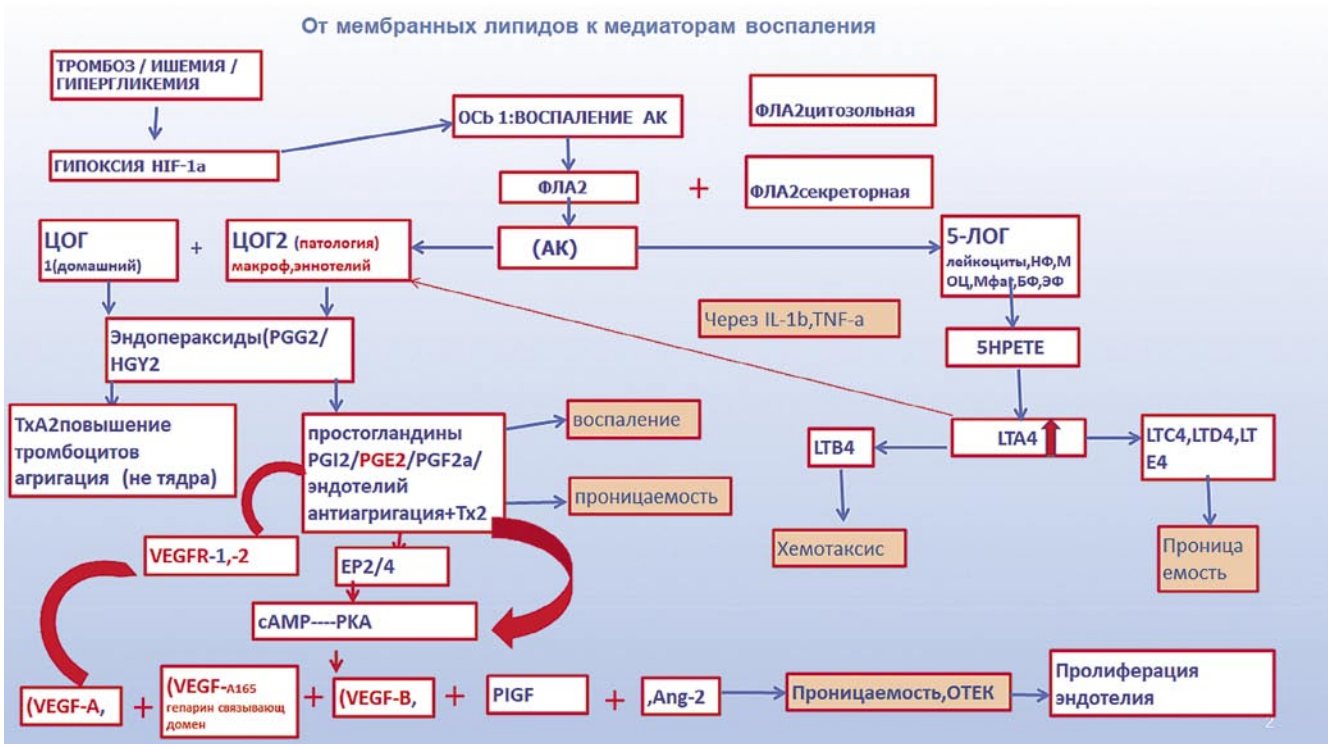


Рис. 3.

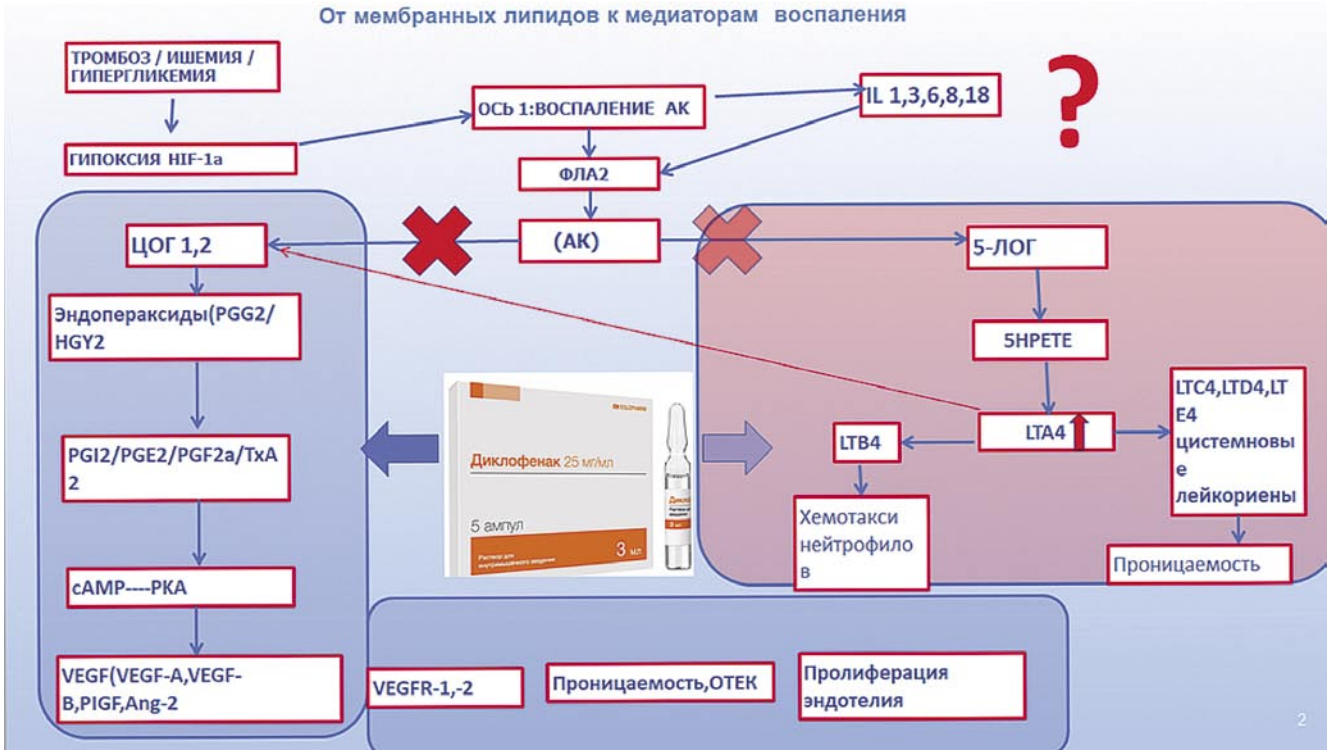


Рис. 4.

2. Второй порочный круг (LTB4 → интерлейкины → ЦОГ-2): LTB4 – выраженный хемоаттрактант для нейтрофилов. Привлеченные нейтрофилы выделяют провоспалительные цитокины (IL-1β, TNF-α), которые дополнительно активируют ЦОГ-2 [6].

3. Третий порочный круг (трансцеллюлярный метаболизм LTA4): Даже при блокаде ФЛА2 нейтрофилы могут выделять LTA4, который подхватывается соседними клетками и превращается в лейкотриены. Этот обходной путь объясняет остаточное воспаление на фоне стероидов [7] (Рис. 4).

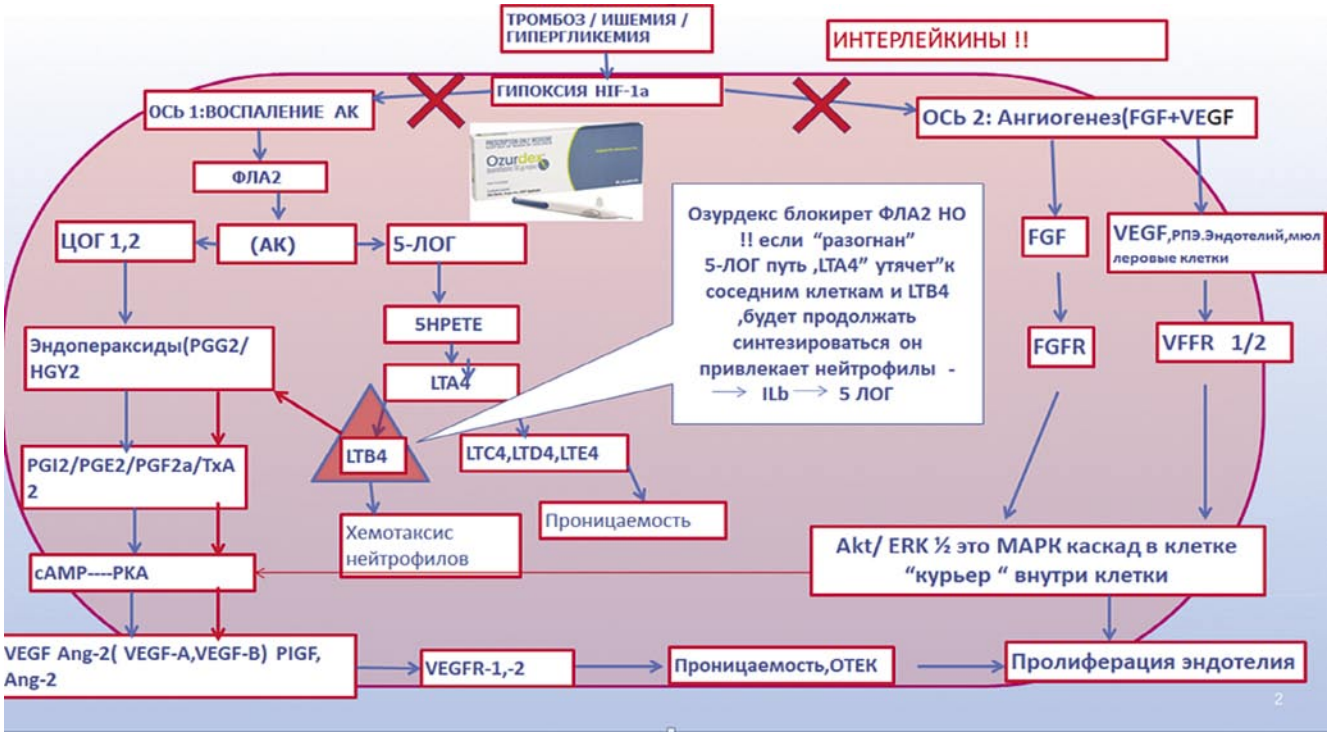


Рис. 5.

Открытые пути и новые блокаторы FGF

- 5-ЛОГ-путь остается открытым. Единственным прямым ингибитором является зилеутон, но он не имеет офтальмологической формы [6].
- FGF-путь не блокируется анти- VEGF. Этамзилат (Дицинон) – единственный доступный в офтальмологии блокатор FGF-пути, связывающийся с гепарин-связывающим доменом FGF и VEGF165 [12].
- Разработки двойных блокаторов: RC28-E (биспецифическое антитело к VEGF-A и FGF-2, показало прирост BCVA на 14,4 буквы в Фазе 2) [19], VF-Trap (экспериментальный fusion-белок) [20], Эрдафитиниб (пероральный ингибитор FGFR, однако имеет риск ретинальной токсичности) [21; 22].

Интерлейкины и инфламмасома: новые горизонты

- Тонаберсат (Xiflam) — блокатор коннексин-43 гемиканалов, предотвращающий сборку NLRP3 инфламмасомы и выброс интерлейкинов. В Фазе 2 при ДМО показал снижение CST на 15 мкм против +5 мкм в плацебо [13; 14].
- Другие препараты: Вамикибарт (антитело к IL-6) [15], KSI-501 (биспецифическое антитело к VEGF и IL-6) [16], K8 (ингибитор NLRP3 инфламмасомы, показавший снижение площади роста атрофии более чем на 50% при ГА) [17].

Ферроптоз и географическая атрофия

Географическая атрофия (ГА) — поздняя стадия сухой ВМД, при которой гибнет ПЭС по механизму ферроптоза. В экспериментах на мышах с нокаутом GPx4 развивались признаки ГА, а введение ферростатина-1 замедляло дегенерацию ПЭС [9; 10]. Ингибиторы NLRP3 (K8, BGE-102) также работают «выше» этого процесса, блокируя выброс интерлейкинов.

Обсуждение

Полученные данные демонстрируют, что ни один из существующих препаратов не блокирует патологический каскад полностью. Анти- VEGF препараты, являясь «золотым стандартом», не влияют на 5-ЛОГ-путь и FGF-путь, а стероиды не перекрывают трансцеллюлярный метаболизм LTA4. Это объясняет, почему у части пациентов сохраняется резистентность к терапии и прогрессирует ишемия.

Выявленная связь 5-ЛОГ-пути с ферроптозом открывает новые перспективы для терапии Г А. Ингибирование 5-ЛОГ (например, зилеутоном) защищает ПЭС от ферроптоза, однако прямых блокаторов этого пути в офтальмологии пока нет.

Разработка препаратов, нацеленных на «верхние этажи» воспаления (NLRP3 инфламмасома, IL-6), представляет собой наиболее перспективный путь. Комбинация блокаторов разных уровней каскада – от ФЛА2 до IL-6 и ферроптоза – позволит добиться полного контроля патологического процесса.

Выводы

1. Ни один из существующих препаратов не обеспечивает полной блокады каскада арахидоновой кислоты.
2. Анти- VEGF терапия не перекрывает 5-ЛОГ и FGF-пути, что создает условия для резистентности.
3. Связь 5-ЛОГ-пути с ферроптозом делает его критической мишенью для терапии географической атрофии.
4. Перспективным направлением является разработка ингибиторов NLRP3 инфламмасомы (Тонаберсат, K8) и анти-IL-6 препаратов (Вамикибарт), а также двойных блокаторов FGF/VEGF (RC28-E).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Regillo CD, et al. Predictors of anti-VEGF treatment response in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2020; 127(9): 1203-1214.
2. Bressler NM, et al. Persistent macular edema despite anti-VEGF therapy: incidence and risk factors. Retina. 2019; 39(6): 1055-1063.
3. Campochiaro PA, et al. Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2018; 125(6): 869-878.
4. Semeraro F, et al. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease. J Diabetes Res. 2015; 2015: 582060.
5. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2011; 30(5): 343-358.
6. Zileuton (Zyflo) prescribing information. Cornerstone Therapeutics.
7. Folco G, Murphy RC. Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. Pharmacol Rev. 2006; 58(3): 375-388.
8. Miao H, et al. Interleukin-6 in diabetic macular edema: a key mediator and therapeutic target. J Ophthalmol. 2021; 2021: 6639418.
9. Azuma K, et al. Retinal pigment epithelium-specific ablation of GPx4 in adult mice recapitulates key features of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Cell Death Dis. 2024; 15(10).
10. Han X, et al. 5-Lipoxygenase activation induces ferroptosis in retinal pigment epithelium: implications for geographic atrophy. Oxid Med Cell Longev. 2021; 2021: 6692412.
11. Stahl A, et al. Combinatory inhibition of VEGF and FGF2 is superior to solitary VEGF inhibition in an in vitro model of RPE-induced angiogenesis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009; 247(6): 767-773.
12. Albiñana V, et al. Etamsylate inhibits FGF-induced angiogenesis. TH Open. 2019; 3(3): e230-e243.
13. Exonate Ltd. Xiflam (Tonabersat) mechanism of action and clinical development program.
14. Tonabersat (Xiflam) Phase 2 DRCR Protocol A N trial in DME. Presented at ARVO 2026.
15. Goldberg R, et al. BARDENAS Phase 2 trial: vamikibart (anti-IL-6) in combination with ranibizumab for DME. Presented at ARVO 2026.
16. Kodiak Sciences. ALTO Phase 3 trial of KSI-501 (anti-VEGF/anti-IL-6 bispecific) in DME. Press release.
17. Inflammasome Therapeutics. K8 implant cuts lesion growth by more than 50% in geographic atrophy after 3 months. News release. September 11, 2025.
18. Sardana A, et al. Optical coherence tomography biomarkers DROL, PROS, SND, hyperreflective walls of foveal cystoid spaces as predictors of central macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab. Indian J Ophthalmol. 2024; 72(5): 722-727.
19. Shi Y, et al. RC28-E, a bispecific antibody targeting VEGF-A and FGF-2, for diabetic macular edema: Phase 2 randomized trial. Ophthalmology. 2025.
20. VF-Trap: a dual VEGF/FGF-2 trap suppresses retinal neovascularization in the OIR model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024.
21. Erdafitinib suppresses pathological retinal neovascularization via dual FGFR/VEGFR2 inhibition in the OIR model. Sci Rep. 2025.
22. Pemigatinib-associated retinopathy: subretinal fluid and RPE detachment in FGFR-mutant cancer patients. Ophthalmol Retina. 2024.

23. Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Павловский О.А., Бречка Е.А., Мартынов А.А. Патогенетические биомаркеры диабетического макулярного отека и перспективы их оценки в персонализированной терапии (обзор литературы) // Точка зрения. Восток–Запад. – 2026. – №13(2). – С.95-104. [Fayzrakhmanov RR, Shishkin MM, Pavlovsky OA, Brechka EA, Martynov AA. Pathogenetic biomarkers of diabetic macular edema and prospects for their assessment in personalized therapy (literature review). Point of View. East–West. 2026; 13(2): 95-104. (In Russ.)]
24. Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Каланов М.Р. Анти-VEGF в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – №18(3). – С.304–309. [Chekhonin ES, Fayzrakhmanov RR, Shishkin MM, Kalanov MR. Anti-VEGF in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2022; 18(3): 304–309. (In Russ.)]
25. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Мавлиева В.Ф. Анализ структурных параметров макулярной области и диска зрительного нерва с помощью swept-source технологий у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки // Российская офтальмология онлайн. [Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Mavlieva VF. Analysis of structural parameters of the macular area and optic nerve head using swept-source technologies in patients with central retinal vein occlusion. Russian Ophthalmology Online. (In Russ.)]
26. Файзрахманов Р.Р., Клев В.С., Шишкин М.М., Павловский О.А., Сехина О.Л., Ваганова Е.Е. Отслойка сетчатки с захватом макулярной области: в борьбе за максимальную остроту зрения. Часть 1 // Офтальмологические ведомости. – 2025. – №18(1). – С.95-104. [Fayzrakhmanov RR, Klev VS, Shishkin MM, Pavlovsky OA, Sekhina OL, Vaganova EE. Retinal detachment with macular involvement: in the struggle for maximal visual acuity. Part 1. Ophthalmology Journal. 2025; 18(1): 95-104. (In Russ.)]