

## Каротиноиды в терапии возрастной макулярной дегенерации: система доставки имеет значение

М.Л. Максимов<sup>1-3</sup>, Ж.Г. Оганезова<sup>3,4</sup>, И.Д. Каннер<sup>5</sup>, А.А. Вознесенская<sup>6</sup>

<sup>1</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия,

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия,

<sup>4</sup>ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

<sup>5</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>6</sup>ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин слабости зрения и слепоты во всем мире у людей старше 60 лет. Распространенность ВМД увеличится до 288 млн к 2040 г. в результате экспоненциального старения населения. Снижение зрительных функций вследствие ВМД имеет серьезные социально-экономические последствия во всех странах. Существует множество разнородных факторов риска, помимо старения, связанных с ВМД: пол, состояние окружающей среды, образ жизни, генетические особенности, хронические воспалительные процессы в организме, уровень образования и др. Офтальмологу важно помнить о модифицируемых факторах риска, чтобы в полном объеме собрать анамнез, провести с пациентом мотивационную беседу и вовремя подключить к ведению больного коллег других специальностей. Этиопатогенез заболевания до конца не изучен, но основными звеньями считают старение клеток пигментного эпителия сетчатки, окислительный стресс, нарушение липидного обмена, воспаление, изменения гемодинамики, неоваскуляризацию. Каротиноиды лютеин и зеаксантин являются природными соединениями с доказанной эффективностью в снижении прогрессирования ВМД и описаны в качестве лекарств для пациентов с ранней стадией ВМД. Преимуществом обладает микрокапсулированная формула, обеспечивающая контролируемое и постепенное высвобождение активных веществ.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, факторы риска, этиопатогенез, каротиноиды, лютеин, зеаксантин, микрокапсулы.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Оганезова Ж.Г., Каннер И.Д., Вознесенская А.А. Каротиноиды в терапии возрастной макулярной дегенерации: система доставки имеет значение. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):60–65. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-60-65.

## Carotenoids in the treatment of age-related macular degeneration: a drug delivery system does matter

M.L. Maksimov<sup>1-3</sup>, J.G. Oganezova<sup>3,4</sup>, I.D. Kanner<sup>5</sup>, A.A. Voznesenskaya<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of low vision and blindness worldwide for people over age 60. By 2040, the number of people living with macular degeneration is expected to reach 288 million due to the exponential acceleration of population aging. A decline in visual functions caused by AMD has a significant economic impact in all countries. Besides aging, there are other multiple heterogenic risk factors associated with AMD: gender, environmental condition, lifestyle, genetic characteristics, chronic inflammatory processes in the human body, level of education, etc. It is important for the ophthalmologist to be aware of modifiable risk factors and thus to collect a comprehensive medical history, interact with patients using motivational interviewing and to involve promptly other healthcare specialists into the patient management strategy. Etiopathogenesis of AMD is still not entirely understood. However, it is known that the major pathways include age-related alterations of retinal pigment epithelium (RPE) cells, oxidative stress, dysregulated lipid metabolism, inflammation, hemodynamic changes, and neovascularization. Carotenoids lutein and zeaxanthin are natural compounds with a proven efficacy in reducing AMD progression, which have been demonstrated to act as medications for patients with early AMD stages. The microencapsulated formula offers such an advantage as gradual and controlled release of active substances.

**Keywords:** age-related macular degeneration, risk factors, etiopathogenesis, carotenoids, lutein, zeaxanthin, microcapsules.

**For citation:** Maksimov M.L., Oganezova J.G., Kanner I.D., Voznesenskaya A.A. Carotenoids in the treatment of age-related macular degeneration: a drug delivery system does matter. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):60–65 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-60-65.

## ВВЕДЕНИЕ

Старение населения в мире приведет к значительному увеличению численности людей в возрасте 65 лет и старше к 2030 г., на долю которых приходится самая высокая заболеваемость и распространенность глазных заболеваний [1, 2].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся одной из ведущих причин слабовидения и слепоты во всем мире у людей старше 60 лет [3–5]. Согласно данным литературы в мире насчитывается около 170 млн человек, страдающих ВМД, при этом она является третьей по значимости причиной слепоты. Распространенность ВМД, вероятно, увеличится до 288 млн к 2040 г. в результате экспоненциального старения населения [6].

Снижение зрительных функций вследствие ВМД имеет серьезные социально-экономические последствия во всех странах. Потери из-за нетрудоспособности таких пациентов и затраты на их реабилитацию являются значительным экономическим бременем для отдельного человека, его семьи и общества в целом [2, 7, 8]. Следует отметить, что 30% людей с прогрессирующей ВМД страдают депрессивными расстройствами [8, 9], у пациентов значительно снижается качество жизни, поскольку многие повседневные действия, такие как вождение автомобиля и чтение, становятся затруднительными или невозможными. Кроме того, у этих пациентов диагностируются частые переломы костей из-за повторяющихся падений, связанных со слабовидением [4].

## ФАКТОРЫ РИСКА ВМД

Существует множество разнородных факторов риска, помимо старения, связанных с ВМД: пол, состояние окружающей среды, образ жизни, генетические особенности, хронические воспалительные процессы в организме, уровень образования и др. [10]. Офтальмологу важно помнить о модифицируемых факторах риска, чтобы в полном объеме собрать анамнез, провести с пациентом мотивационную беседу и вовремя подтолкнуть к ведению коллег другого специальности.

Курение является модифицируемым фактором риска, связанным с 2–4-кратным повышением риска возникновения ВМД из-за индукции окислительного стресса и сосудистых изменений в хориоиде, что приводит к повреждению сетчатки. Установлено, что прекращение курения связано со снижением риска прогрессирования заболевания, особенно развития неоваскуляризации [11].

Другой модифицируемый фактор – ожирение и, как следствие, высокий индекс массы тела, который связан с риском развития ВМД из-за повышения количества провоспалительных факторов (компоненты системы комплемента и цитокины) и накоплением каротиноидов в жировой ткани, что снижает их концентрацию в макуле. Также у пациентов с ожирением, как правило, развиваются гиперхолестеринемия, артериальная гипертония и сахарный диабет, что отрицательно влияет на состояние сосудов, питающих макулярную область [12]. Важную роль в профилактике развития или замедлении прогрессирования ВМД играет диета: так, потребление продуктов, богатых трансжирами, повышает риск развития ВМД [13], приверженность же средиземноморской диете связана со снижением риска данного заболевания [14]. Средиземноморская

диета богата антиоксидантами, витаминами и каротиноидами, содержащимися во фруктах и овощах, а также полиненасыщенными жирными кислотами, получаемыми из рыбы и оливкового масла.

Желательно ориентировать пациента на регулярную физическую нагрузку, так как это повышает активность антиоксидантных ферментов [15]. Также, согласно исследованию российских авторов [16], важно не нарушать циркадные ритмы, по возможности исключая у пациентов с ВМД работу в ночные смены.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВМД

Этиопатогенез заболевания до конца не изучен, хотя многие триггеры и процессы, приводящие к дисфункции и дегенерации пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), уже идентифицированы.

### СТАРЕНИЕ КЛЕТОК ПЭС И НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Стареющие клетки ПЭС нарушают баланс ферментов во внеклеточном матриксе в макулярной области, металлолиты начинают накапливаться на мембране Бруха (МБ), повреждая прилегающие слои сетчатки и ухудшая их кровоснабжение. В результате иммунные клетки начинают вырабатывать фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), что в сочетании со снижением экспрессии ингибирующих цитокинов приводит к неоваскуляризации. Также утолщение МБ может вызвать повышение хориоидального сосудистого сопротивления, снижение хориоидального кровотока, что также ведет к неоваскуляризации [17, 18].

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Сетчатка является одной из тканей в организме человека с самым высоким потреблением кислорода. Окислительное повреждение ПЭС в основном вызвано дисбалансом между выработкой и выведением активных форм кислорода (АФК). Липофусцин, являющийся продуктом перекисного окисления липидов, с возрастом накапливается в ПЭС и является основным источником АФК, еще больше усиливая окислительный стресс в сетчатке [17]. Исследователи обнаруживают конечные продукты перекисного окисления липидов также в стекловидном теле и МБ пациентов с ВМД. Их накопление нарушает стабильность белков и приводит к апоптозу фоторецепторов и клеток ПЭС [19, 20]. Зная данный механизм развития заболевания, логично сделать целью его профилактики и лечения воздействие на антиоксидантную систему [21].

### ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ

Друзы, обнаруживаемые при ВМД, содержат различные провоспалительные факторы [22], что указывает на то, что местное воспаление является маркером ранней стадии ВМД. Было обнаружено, что уровень С-реактивного белка выше у пациентов с ВМД [23]. Система комплемента является компонентом врожденной иммунной системы, которая играет важную роль в мониторинге и поддержании гомеостаза внутриглазной среды. Большинство белков системы комплемента не диффундируют через МБ, но С5а, высвобожденный после активации системы комплемента при ВМД, проходит через МБ, приводя к воспалению и ангиогенезу [24]. Появляется все больше доказательств того, что целенаправленная регуляция специфических белков

системы комплемента станет терапевтическим методом лечения ВМД. Местное ингибирование активации системы комплемента считается перспективным методом лечения прогрессирующей ВМД. Таким образом, воспаление и иммунитет также тесно связаны с возникновением ВМД.

### ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

Существует классическая гемодинамическая теория возникновения и развития ВМД, которая утверждает, что в основе заболевания лежит дисфункция сосудов хориоидеи. Современная гемодинамическая теория, предложенная E. Friedman в 1997 г., гласит, что ВМД возникает из-за изменения кровотока в сосудистой оболочке, вызванного усилением склеротических изменений сосудистой оболочки и склеры. Отложение липидов и атеросклероз способствуют утолщению сосудистой стенки, сужению просвета сосудов и снижению эластичности сосудистой стенки, что влечет за собой ухудшение кровотока в сосудистой оболочке и приводит к недостаточной перфузии клеток ПЭС, повреждению МБ, и в итоге развивается ВМД. Мнение о том, что хориоидальная гемодинамика способствует прогрессированию ВМД, подтверждается недавними клиническими и экспериментальными данными [25].

### Лечение ВМД

Начинать лечение любой формы и стадии ВМД следует по возможности с устранения управляемых факторов риска: защищать глаза от ультрафиолетового излучения, обращать внимание пациентов на важность прекращения курения, направлять пациентов на консультацию к терапевту, эндокринологу для коррекции системных нарушений и восполнять дефицит антиоксидантов [26].

Хотя поиск терапевтических вариантов лечения ВМД начался более четырех десятилетий назад, это все еще активная область исследований [3]. Лечебные стратегии направлены на сохранение функциональной активности фоторецепторов и клеток ПЭС [3]. Потенциальные терапевтические стратегии профилактики и лечения ВМД в будущем должны быть направлены на подавление окислительного стресса и воспаления [27]. Накопление научных и клинических данных показывает, что хроническое окислительное повреждение является одним из важнейших факторов патогенеза дегенеративных заболеваний сетчатки, включая ВМД [28–30]. Окислительное повреждение — это дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами, приводящий к молекулярному и клеточному повреждению. Выработанные в избыточном количестве внутриклеточные свободные радикалы, а именно АФК и активные формы азота, могут вступать в реакцию с биологическими макромолекулами (нуклеиновыми кислотами, липидами и белками) и денатурировать их [28]. Следовательно, системы антиоксидантной защиты, состоящие из эндогенных и экзогенных антиоксидантов, необходимы для борьбы с окислительным повреждением для поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [29]. Экзогенные антиоксиданты могут быть получены из природных источников. Первичные антиоксиданты включают фенольные соединения, фенольные кислоты и их производные, флавоноиды, токоферолы, фосфолипиды, аминокислоты, фитиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, стеринины и пигменты. Фенольные соединения действуют

как терминаторы свободных радикалов, повышая активность эндогенных антиоксидантных ферментов и, следовательно, косвенно ослабляя окислительное повреждение [31–33]. Последовательно было показано, что диеты, обогащенные антиоксидантами, снижают прогрессирование от «сухой» к «влажной» форме ВМД [34].

Каротиноиды лютеин и зеаксантин, а также липиды омега-3 являются природными соединениями с основной доказанной эффективностью в снижении прогрессирования ВМД и описаны в качестве потенциальных лекарств для пациентов с ранней стадией ВМД [35–40]. Докозагексаеновую кислоту (ДГК) и эйкозапентаеновую кислоту (предшественник ДГК) можно получить из рыбы, криля и микроводорослей. Жизненно важные функции сетчатки зависят от наличия адекватной доли ДГК в липидах сетчатки. Потребление ДГК и омега-3 жирных кислот (ЖК) может влиять на течение ВМД, ингибируя неоваскуляризацию хориоидеи [27], также ДГК индуцирует клеточные реакции и мобилизует клеточную резистентность к патологическим белкам, возникшим вследствие окислительного стресса [27, 41, 42]. ДГК в дозах 700 мг/сут показала наилучшие результаты [43].

### ЛЮТЕИН И ЗЕАКСАНТИН

Ксантофиллы лютеин и зеаксантин — насыщенные кислородом каротиноиды, обладающие высоким антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом. Их можно найти в различных источниках, таких как зеленые овощи, фрукты, яйца и микроводоросли, и они доставляются к сетчатке липопротеинами плазмы.

Лютеин (свободный или этерифицированный) и зеаксантин являются жирорастворимыми, и жир необходим как для их более эффективного всасывания в тонком кишечнике, так и для их транспортировки по кровотоку в различные ткани организма. Прежде чем попасть в энтероциты, эфиры лютеина гидролизуются ферментами желудочно-кишечного тракта, такими как эстераза холестерина. Кишечное всасывание каротиноидов, которые являются высокогидрофобными молекулами, включает этапы, аналогичные тем, что происходят с ЖК и растворимыми в них витаминами. Тепловая обработка растительных продуктов разрушает клеточные мембраны и белковые комплексы каротиноидов и повышает биодоступность последних. Эти соединения относительно устойчивы к воздействию повышенных температур, поэтому тепловая обработка продуктов не снижает их биологических свойств. Кроме того, биодоступность лютеина и зеаксантина повышается при мелком измельчении продуктов при приготовлении пищи [44]. Считается, что поглощение неэтерифицированного лютеина энтероцитами происходит с участием рецептора типа В класса 1 (SR-B1) [45]. Каротиноиды инкапсулируются во внутреннем пространстве мицелл для повышения их растворимости, всасывания слизистой оболочкой кишечника, встраивания в хиломикроны и высвобождения в лимфу. После того как каротиноиды высвобождаются из хиломикронов под действием липопротеиновой липазы, они переносятся липопротеинами высокой плотности, липопротеинами низкой плотности и, в меньшей степени, липопротеинами очень низкой плотности. Лютеин в основном хранится в жировой ткани и гепатоцитах. Предполагается, что лютеин выводится через желчь и почки [46].

Распределение лютеина и зеаксантина в сетчатке глаза неодинаково. Зеаксантин является доминирующим каротиноидом в центральной части, а лютеин — в периферических частях.

Зеаксантин является доминирующим макулярным каротиноидом в центре фовеа, области с высокой плотностью конусных фоторецепторов, которая подвергается воздействию яркого света [45, 47]. В. Li et al. [47] зафиксировали распределение лютеина диффузно по всей макуле по сравнению с уровнем зеаксантина в фовеа. Как лютеин и зеаксантин являются экзогенными компонентами, так и мезозеаксантин не поступает с пищей. Вероятно, мезозеаксантин образуется из лютеина в сетчатке. Лютеин подвергается ферментативному или фотохимическому превращению в мезозеаксантин. Мезозеаксантин может быть синтетически получен из лютеина ферментом RPE65 (специфический белок) в ПЭС [48]. Этот метаболит не обнаружен в плазме или печени человека, но присутствует в глазных тканях, что говорит о специфических путях метаболизма в глазу [45].

Действие макулярных пигментов на сетчатку заключается в защите ее от окислительных процессов при воздействии света [45]. Кроме того, очень важным свойством макулярных пигментов является их способность подавлять абберрации и улучшать контрастную чувствительность объектов, на которые мы смотрим. Каротиноиды предвременно фильтруют синий свет, уменьшая негативное воздействие бликов, рассеивание света и хроматическую абберацию, тем самым оптимизируя контрастную чувствительность. Макулярные пигменты действуют как фильтры, поскольку они улучшают остроту зрения, повышая контрастность как объектов, так и их фона [49–51].

Человек с пищей потребляет приблизительно 1–3 мг зеаксантина каждый день. Однако для уменьшения вероятности возникновения дегенеративных изменений в макуле требуется большее количество ксантофиллов ежедневно. Исследование AREDS (2001) [52, 53] является основной и наиболее важной работой, содержащей клинические рекомендации по приему диетических добавок. Предпосылкой для исследования был поиск возможностей замедления прогрессирования «сухой» формы ВМД. Результаты рандомизированного исследования AREDS 1, опубликованные в 2001 г., показали, что добавление в рацион антиоксидантных витаминов и минералов (формула AREDS) снижает риск развития прогрессирующей макулярной дегенерации на 25%. E. Cho et al. [54] сообщили об обратной связи приема лютеина/зеаксантина с прогрессированием ВМД. Эти результаты согласуются с данными клинических исследований, проведенных исследовательской группой AREDS 2 (2013) [55]. Большой интерес представляют данные недавно опубликованного мультицентрового эпидемиологического исследования отдаленных результатов приема добавок формулы AREDS 2 [56]. Исследование проводилось с 1 декабря 2012 г. по 31 декабря 2018 г. и включило 3882 пациента (6351 глаз), ранее принимавших участие в исследовании AREDS 2. Было установлено, что через 10 лет коэффициент риска (hazard ratio, HR) прогрессирования ВМД до поздней стадии при приеме лютеина/зеаксантина по сравнению с его отсутствием составил 0,91 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,99;  $p=0,02$ ), а по сравнению с приемом  $\beta$ -каротина — 0,85 (95% ДИ 0,73–0,98;  $p=0,02$ ). Данные результаты свидетельствуют об эффективности лютеина/зеаксантина в замедлении прогресси-

рования ВМД на протяжении длительного периода времени [56].

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Трудности терапии ВМД заключаются не только в выборе веществ, способных улучшить обменные процессы в сетчатке, но и в поиске оптимальной лекарственной формы и надлежащего пути введения лекарственного средства. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлены различные лекарственные формы, в том числе созданные с применением современных технологий, терапевтических систем с контролируемым высвобождением. Примером последних являются таблетки, содержащие микрокапсулы лютеина и зеаксантина, что обеспечивает контролируемое и постепенное высвобождение активных веществ.

Однако не все каротиноиды одинаково усваиваются и достигают сетчатки. У пациентов с хроническими заболеваниями печени, заболеваниями поджелудочной железы, желудка, у больных дислипидемией, сахарным диабетом, принимающих статины, у людей, перенесших инфекционные и вирусные заболевания, может развиваться синдром мальабсорбции, в результате чего резко снижается усвояемость каротиноидов и развивается хронический дефицит антиоксидантов и лютеина/зеаксантина. Технология микрокапсулирования позволяет увеличить биодоступность каротиноидов и преодолеть барьер нарушения усвояемости каротиноидов при различных нарушениях. Микрокапсулы, содержащие 6 мг лютеина, 0,5 мг зеаксантина, 60 мг витамина С, 8,8 мг витамина Е, 5 мг цинка, 20 мкг селена, способствуют поддержанию постоянных концентраций лютеина и зеаксантина в крови и более полному поступлению их в сетчатку глаза [26].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, стоит отметить, что ВМД является инвалидирующим заболеванием с растущей частотой из-за увеличения популяции пожилых людей. Следует помнить о важности междисциплинарного взаимодействия при курении пациентов с данным заболеванием. Во всем мире предпринимаются активные усилия для достижения лучшего понимания патологических процессов ВМД, что позволит проводить профилактику и диагностировать патологию на доклинической стадии. Усилия также направлены на то, чтобы лучше понять реакцию пациента на различные анализируемые препараты, прокладывая, таким образом, путь к персонализированному лекарству против ВМД. Большое внимание должно уделяться и проблеме биодоступности препаратов для лечения ВМД, учитывая, в частности, коморбидный фон у пожилых пациентов. Технология микрокапсулирования повышает усвояемость каротиноидов, обеспечивая сохранение их биоактивности, контролируемую кинетику выделения и целевую доставку. В настоящее время существует мало доступных методов для управления течением данного заболевания, но не вызывает сомнений благоприятное влияние комбинации лютеина и зеаксантина с витаминами С и Е и микроэлементами цинком и селеном на отдаленные риски прогрессирования ВМД, что доказало долгосрочное эпидемиологическое исследование когорты AREDS 2, показавшее в том числе, что лютеин/зеаксантин стали правильной заменой  $\beta$ -каротину и в свете влияния на состояние легочной ткани.

## Литература / References

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).
- Lombardo M., Serrao S., Lombardo G. Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:887104. DOI: 10.3389/fmed.2022.887104.
- Galindo-Camacho R.M., Blanco-Llamero C., da Ana R. et al. Therapeutic Approaches for Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11769. DOI: 10.3390/ijms231911769.
- Fernandes A.R., Zielinska A., Sanchez-Lopez E. et al. Exudative versus Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: Physiopathology and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2592. DOI: 10.3390/ijms23052592.
- Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392(10153):1147–1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- Wong W.L., 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–e116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Moshfeghi A.A., Lanitis T., Kropat G. et al. Social Cost of Blindness Due to AMD and Diabetic Retinopathy in the United States in 2020. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020;51(4):S6–S14. DOI: 10.3928/23258160-20200401-01.
- Heath Jeffery R.C., Mukhtar S.A., Lopez D. et al. Incidence of Newly Registered Blindness From Age-Related Macular Degeneration in Australia Over a 21-Year Period: 1996–2016. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021;10(5):442–449. DOI: 10.1097/APO.0000000000000415.
- Casten R.J., Rovner B.W., Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(3):181–183. DOI: 10.1097/OI.icu.0000120710.35941.3f.
- Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C.B. et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140–170. DOI: 10.1111/opo.12675.
- Kuan V., Warwick A., Hingorani A. et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(12):1299–1306. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4601.
- Schultz N.M., Bhardwaj S., Barclay C. et al. Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin Ther*. 2021;43(10):1792–1818. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.08.011.
- Seddon J.M., Cote J., Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1728–1737. DOI: 10.1001/archophth.121.12.1728.
- Merle B.M.J., Colijn J.M., Cougnard-Grégoire A. et al. Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology*. 2019;126(3):381–390. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.006.
- Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1461–1463. DOI: 10.1136/bjo.2006.103796.
- Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М. и др. Уровень мелатонина как фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(3):133–141. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.14.  
[Khodzhaev N.S., Chuprov A.D., Kim S.M. et al. Melatonin level as a risk factor for age-related macular degeneration. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):133–141 (in Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.14.
- Deng Y., Qiao L., Du M. et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2021;9(1):62–79. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
- Mori F., Konno S., Hikichi T. et al. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(5):531–533. DOI: 10.1136/bjo.85.5.531.
- Sparrow J.R., Fishkin N., Zhou J. et al. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res*. 2003;43(28):2983–2990. DOI: 10.1016/S0042-6989(03)00475-9.
- Zhou J., Jang Y.P., Kim S.R., Sparrow J.R. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(44):16182–16187. DOI: 10.1073/pnas.0604255103.
- Hanus J., Anderson C., Wang S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD. *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt B):286–298. DOI: 10.1016/j.arr.2015.09.002.
- Van Lookeren Campagne M., LeCouter J., Yaspan B.L., Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2014;232(2):151–164. DOI: 10.1002/path.4266.
- Seddon J.M., Gensler G., Milton R.C. et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*. 2004;291(6):704–710. DOI: 10.1001/jama.291.6.704.
- Clark S.J., McHarg S., Tilakaratna V. et al. Bruch's Membrane Compartmentalizes Complement Regulation in the Eye with Implications for Therapeutic Design in Age-Related Macular Degeneration. *Front Immunol*. 2017;8:1778. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01778.
- Gelfand B.D., Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. *Trends Mol Med*. 2016;22(8):656–670. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.06.009.
- Комплексный подход к лечению возрастной макулярной дегенерации в России. Диагностика и клиническая практика ведения пациентов с ВМД. Вебинар «Взгляд через океан: Россия – США. Актуальные вопросы офтальмологии: в фокусе – ВМД». Эффективная фармакотерапия. Офтальмология. 2022;18(11):74–80.  
[An integrated approach to the treatment of age-related macular degeneration in Russia. Diagnosis and clinical practice of managing patients with AMD. Webinar “View across the ocean: Russia – USA. Topical issues in ophthalmology: AMD in focus”. Effective Pharmacotherapy. *Ophthalmology*. 2022;18(11):74–80 (in Russ.)].
- Fabre M., Mateo L., Lamaa D. et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*. 2022;27(16):5089. DOI: 10.3390/molecules27165089.
- Wong K.H., Nam H.Y., Lew S.Y. et al. Discovering the Potential of Natural Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(1):101. DOI: 10.3390/ph15010101.
- Shaw P.X., Stiles T., Douglas C. et al. Oxidative Stress, Innate Immunity, and Age-Related Macular Degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016;3(2):196–221. DOI: 10.3934/molsci.2016.2.196.
- Masuda T., Shimazawa M., Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9208489. DOI: 10.1155/2017/9208489.
- Lew S.Y., Lim S.H., Lim L.W., Wong K.H. Neuroprotective effects of Hericium erinaceus (Bull.: Fr.) Pers. against high-dose corticosterone-induced oxidative stress in PC-12 cells. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):340. DOI: 10.1186/s12906-020-03132-x.
- Lew S.Y., Yow Y.Y., Lim L.W., Wong K.H. Antioxidant-mediated protective role of Hericium erinaceus (Bull.:Fr.) Pers against oxidative damage in fibroblasts from Friedreich's ataxia patient. *Food Sci. Technol*. 2020;40(Suppl. 1):264–272. DOI: 10.1590/fst.09919.
- Subermaniam K., Yow Y.Y., Lim S.H. et al. Malaysian macroalga *Padina australis* Hauck attenuates high dose corticosterone-mediated oxidative damage in PC12 cells mimicking the effects of depression. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(6):1435–1445. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.04.042.
- Carneiro Â., Andrade J.P. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6469138. DOI: 10.1155/2017/6469138.
- Thomas C.J., Mirza R.G., Gill M.K. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021;105(3):473–491. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
- Rezende F.A., Lapalme E., Qian C.X. et al. Omega-3 supplementation combined with anti-vascular endothelial growth factor lowers vitreal levels of vascular endothelial growth factor in wet age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1071–1078. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.036.
- Jabbhdari S., Handa J.T. Oxidative stress as a therapeutic target for the prevention and treatment of early age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(3):423–440. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.09.002.
- Li Y., Li X., Li X. et al. Non-neglectable therapeutic options for age-related macular degeneration: A promising perspective from traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol*. 2022;282:114531. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114531.
- Georgiou T., Neokleous A., Nicolau D., Sears B. Pilot study for treating dry age-related macular degeneration (AMD) with high-dose omega-3 fatty acids. *Pharma Nutrition*. 2013;2(1):8–11. DOI: 10.1016/j.phanu.2013.10.001.
- Van Leeuwen E.M., Emri E., Merle B.M.J. et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:56–86. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.006.
- Querques G., Souied E.H. The role of omega-3 and micronutrients in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):532–539. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.01.001.
- Jiang H., Shi X., Fan Y. et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and fish intake and risk of age-related macular degeneration. *Clin Nutr*. 2021;40(12):5662–5673. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.005.
- McCusker M.M., Durrani K., Payette M.J., Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Derm*. 2016;34(2):276–285. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.11.009.
- Hirdyani H., Sheth M. Lutein—the less explored carotenoid. *World J Pharm Res*. 2017;6(6):528–553. DOI: 10.20959/wjpr20176-8671.
- Mrowicka M., Mrowicki J., Kucharska E., Majsterek I. Lutein and Zeaxanthin and Their Roles in Age-Related Macular Degeneration-Neurodegenerative Disease. *Nutrients*. 2022;14(4):827. DOI: 10.3390/nu14040827.
- Harrison E.H. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys. Acta*. 2012;1821(1):70–77. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.06.002.
- Li B., George E.W., Rognon G.T. et al. Imaging lutein and zeaxanthin in the human retina with confocal resonance Raman microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(22):12352–12358. DOI: 10.1073/pnas.1922793117.
- Shyam R., Gorusupudi A., Nelson K. et al. RPE65 has an additional function as the lutein to meso-zeaxanthin isomerase in the vertebrate eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(41):10882–10887. DOI: 10.1073/pnas.1706332114.
- Stringham J.M., O'Brien K.J., Stringham N.T. Contrast Sensitivity and Lateral Inhibition Are Enhanced With Macular Carotenoid Supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2291–2295. DOI: 10.1167/iovs.16-21087.
- Machida N., Kosehira M., Kitaichi N. Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2966. DOI: 10.3390/nu12102966.
- Howells O., Eperjesi F., Bartlett H. Improving the repeatability of heterochromatic flicker photometry for measurement of macular pigment optical density. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):871–880. DOI: 10.1007/s00417-012-2127-0.

52. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
53. Алпатов С.А. Эффективность применения биодобавок в профилактике возникновения и развития возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2015;2:85–89. [Alpatov S.A. Efficacy of dietary supplements in a prophylaxis of age-related macular degeneration. Literature review. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2015;2:85–89 (in Russ.).]
54. Cho E., Hankinson S.E., Rosner B. et al. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1837–1843. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1837.
55. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group; Chew E.Y., Clemons T.E. et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):142–149. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.
56. Chew E.Y., Clemons T.E., Agrón E. et al. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and  $\omega$ -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(7):692–698. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Максимов Максим Леонидович** — д.м.н., главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

**Оганезова Жанна Григорьевна** — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент кафедры офтальмогенетики Института ВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4437-9070.

**Каннер Илья Дмитриевич** — студент 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

**Вознесенская Анастасия Александровна** — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 117292, Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11; ORCID iD 0000-0001-8838-8908.

**Контактная информация:** Оганезова Жанна Григорьевна, e-mail: jannaogan@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 12.12.2022.**

**Поступила после рецензирования 09.01.2023.**

**Принята в печать 31.01.2023.**

### ABOUT THE AUTHORS:

**Maksim L. Maksimov** — Dr. Sc. (Med.), chief external expert — clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

**Janna G. Oganezova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; associate professor of Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4437-9070.

**Ilya D. Kanner** — 5-grade student of Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

**Anastasiya A. Voznesenskaya** — resident, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117292, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8838-8908.

**Contact information:** Janna G. Oganezova, e-mail: jannaogan@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 12.12.2022.**

**Revised 09.01.2023.**

**Accepted 31.01.2023.**