

Хасянова М.В.

# Микронутриенты в лечении возрастной макулярной дегенерации

ФГБНУ «НИИ глазных болезней» РАН, г. Москва

Khasyanova M. V.

## Micronutrients in the treatment of age-related macular degeneration

### Резюме

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – наиболее частая причина значительной и необратимой потери центрального зрения у людей старше 50 лет в ряде развитых стран. Одним из факторов риска в развитии ВМД является низкий уровень антиоксидантов в плазме крови и пищевом рационе. Наиболее эффективными микронутриентами, обладающими антиоксидантными свойствами являются витамины, микроэлементы и каротиноиды, которые поступают в организм с пищей и содержатся в комплексных препаратах, рекомендуемых офтальмологами с целью снижения риска прогрессирования ВМД.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, витамины, микроэлементы, каротиноиды

### Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is the most frequent cause of significant and irreversible loss of central vision in people older than 50 years in a number of developed countries. One of the risk factors in the development of AMD is the low level of antioxidants in blood plasma and diet. The most effective micronutrients with antioxidant properties are vitamins, trace elements and carotenoids, which enter the body with food and are contained in complex preparations recommended by ophthalmologists in order to reduce the risk of AMD progression.

**Key words:** age-related macular degeneration, vitamins, trace elements, carotenoids

### Введение

Нарушение зрения является основной проблемой для здоровья людей пожилого возраста и имеет значительное влияние на функциональное состояние и качество жизни. Нарушение зрения ограничивает способность безопасно управлять автомобилем и увеличивает вероятность травм. Растущее количество пожилых людей в популяции подчеркивает важность этой проблемы.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – наиболее частая причина значительной и необратимой потери центрального зрения у людей старше 50 лет в ряде развитых стран. ВМД среди причин слепоты занимает третье место в мире и второе место - в экономически развитых странах. Следует отметить, что частота этого заболевания резко увеличивается с ростом общей продолжительности жизни. Распространенность ранней стадии возрастной дегенерации макулы в возрасте от 65 до 74 лет составляет 18%, а у лиц старше 74 лет - 30%. В России заболеваемость ВМД составляет 15 случаев на 1000 населения, из них в 60% случаев оказываются пораженными оба глаза, что приводит к первичной инвалидности у 11 % лиц трудоспособного возраста и у 28% пожилых пациентов [3]. Очень важно, что данное заболевание не-

излечимо, как другие тяжелые хронические заболевания, приводит к эмоциональному дистрессу, депрессии и социальной дезадаптации лиц, которые медленно и неуклонно теряют зрение.

Согласно Международной классификации ВМД делится на неэкссудативную («сухую») и экссудативную («влажную») форму, что обусловлено патогенетически различными процессами дистрофических изменений в наружных слоях сетчатки, экссудации и неоваскуляризации в субретинальном пространстве [9].

90% ВМД приходится на неэкссудативную или «сухую» форму, характеризующуюся медленным прогрессирующим снижением зрения [11]. Экссудативная или «влажная» форма ВМД, являющаяся причиной инвалидности по зрению, составляет 10%, поэтому лечение должно быть направлено на снижение риска перехода неэкссудативной формы ВМД в экссудативную.

Откладывание гранул липофусцина в мембране Бруха, атрофия и перераспределение пигментного эпителия в макуле являются характерными признаками «сухой» ВМД. Для «влажной» формы ВМД характерна субретинальная неоваскуляризация по классическому или скрытому типу, отслойка пигментного и нейрорепителля

и значительные метаболические нарушения в фоторецепторах [13].

В патогенезе ВМД существенную роль играют процессы старения ретинального пигментного эпителия и мембраны Бруха, снижения активности антиоксидантных систем организма, а также нарушения реологии крови и хориоретинальной микроциркуляции [5].

Ведущими факторами риска в развитии ВМД являются атеросклероз, артериальная гипертензия, низкий уровень антиоксидантов в плазме крови и пищевом рационе [8].

Поэтому с целью нормализации обменных процессов в сетчатке рекомендуют проводить курсы антиоксидантной терапии (эмоксипин, токоферол), применять витаминные препараты с микроэлементами цинка и селена [6]. Для улучшения кровоснабжения макулярной области используют препараты, обладающие сосудорасширяющим эффектом, уменьшают сопротивление сосудов и не влияют на параметры общего кровообращения, не вызывают феномен обкрадывания, а также выборочно и интенсивно улучшают кровообращение, микроциркуляцию путем торможения агрегации тромбоцитов, снижения повышенной вязкости крови и уменьшения проницаемости сосудистой стенки [2]. Эти препараты способствуют транспорту кислорода к тканям, усиливают поглощение и метаболизм глюкозы. Кроме этого механизма стимулируется анаэробный метаболизм глюкозы путем торможения фосфодиэстеразы и стимуляции аденилатциклазы [7]. Это приводит к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата в тканях сетчатки.

Считается, что воздействие солнечного света способствует появлению свободных радикалов, полиненасыщенных жирных кислот в наружных слоях сетчатки, в пигментном эпителии сетчатки и мембране Бруха [1]. В связи с этим были предприняты попытки путём введения в рацион пациентов веществ с антиоксидантным действием уменьшить воздействие окислительного стресса [18].

Уже давно известно, что для сохранения защитной функции макулы важно поддержание макулярного пигмента – ксантофила, который страдает при ВМД. Каротиноиды – природные органические пигменты, синтезируемые бактериями, грибами, водорослями, кораллами и высшими растениями [4]. Эти вещества придают окраску большинству оранжевых или красных овощей и фруктов. В природе обнаружено более 600 каротиноидов, 34 из них выделены в сыворотке крови человека и оказывают ряд благоприятных эффектов на его организм. Три каротиноида, которые поступают с пищей, – лютеин, зеаксантин и мезозеаксантин, накапливаются в макуле и вместе участвуют в создании макулярного пигмента [21]. Важность макулярного пигмента обусловлена его антиоксидантной активностью и способностью задерживать синий спектр света, защищая макулу.

В течение последнего десятилетия офтальмологическая наука внесла значительный вклад в исследование обменных процессов в центре сетчатки глаза и изучение влияния препаратов растительного происхождения на ме-

таболизм ретинальных нейронов и пигментных клеток.

Целая группа каротиноидов – биологически активных препаратов растительного происхождения – активно используется в офтальмологической практике для предупреждения возрастных дистрофических процессов в организме человека. Самыми известными среди них являются лютеин, неоспорин, бета-, гамма- и зета-каротин, ликопин, фитоин и фитофлюин [17].

Детальное исследование роли каротиноидов в человеческом организме показало, что они локализируются в ткани предстательной железы, легких, печени, кожи, сетчатки глаза и играют важную роль в метаболизме этих органов. Ликопин является важным каротиноидом, который экстрагируется из томатов, он и его метаболиты находятся в пигментных эпителиальных клетках сетчатки, сосудистой оболочки, радужки и цилиарного тела [26]. Исследования каротиноида ликопина в предупреждении ВМД обнаружили его влияние на функцию пигментного эпителия и глиоцитов сетчатки, ведь известно, что обменные процессы и световосприятие фоторецепторов непосредственно зависят от состояния пигментного эпителия. Кроме того, многочисленные исследования воздействия ликопина на метаболизм клеток предстательной железы доказали, что употребление этого каротиноида значительно уменьшает риск развития рака предстательной железы.

Получаемые с пищей, лютеин и зеаксантин, транспортируются в сетчатку и накапливаются в макуле (до 70% от общего содержания в сетчатке), формируя желтый макулярный пигмент или макулярный ксантофил [22]. Следует отметить, что лютеин не синтезируется в организме, а поступает только с пищей. С возрастом происходит снижение плотности макулярного пигмента, что сопровождается снижением концентрации лютеина в макуле [15]. Лютеинсодержащие препараты являются средством для повышения плотности макулярного пигмента, и соответственно, возможности предупредить развитие патологических изменений в центральной зоне сетчатки [23].

Однако одних каротиноидов для функционирования сетчатки недостаточно. Первые исследования влияния микроэлементов и витаминов А и Е обнаружили улучшение световосприятия и функции нейронов сетчатки при возрастных изменениях в глазу [24]. Так, витамины С и Е являются универсальными антиоксидантами, которые предупреждают появление свободных радикалов при попадании света и распаде родопсина в сетчатке [10]. Витамин А является неотъемлемой структурной частью зрительного пурпура родопсина. Микроэлементы селен и цинк, необходимые для синтеза белков и ферментов, принимают участие в синтезе ДНК. Кроме того, цинк используется для синтеза ретинолсвязывающего белка, регулирующего метаболизм витамина А в сетчатке. Без цинка не происходит полноценного функционирования палочек фоторецепторов, что отражается на снижении темновой адаптации [25].

Для достаточного обеспечения уровня каротиноидов и микроэлементов в плазме крови необходимо еже-

Табл. 1. Группы сравнения исследования AREDS

Нутрицевтики	Доза
1-я группа – антиоксиданты (n = 903)	
Витамин С	500 мг
Витамин Е	400 МЕ
Бета-каротин	15 мг/день
2-я группа – минералы (n = 945)	
Оксид цинка	80 мг/день
Оксид меди	2 мг/день
3-я группа* - антиоксиданты + минералы (n = 904)	
Витамины С, Е и бета-каротин, оксиды цинка и меди	
4-я группа – плацебо (n = 888)	

\* - антиоксиданты и минералы в дозировках 1 и 2 групп сравнения

дневно употреблять 400-600 г фруктов или овощей [27]. К сожалению, российский потребитель не всегда может позволить себе такую долю свежих овощей и фруктов в ежедневном рационе. Каротиноиды в различной степени содержатся в растительных продуктах. По цвету овоща и фрукта можно сориентироваться, какой в нем присутствует каротиноид: в красных помидорах много ликопина, в желто-зеленых листовых салатах, брокколиях и горохе – лютеин и зеаксантин, в красно-фиолетовых ягодах, винограде, красном вине и чернике – антоцианины. Овощи и фрукты оранжевого цвета – морковь, абрикос, манго и тыква – содержат бета-каротин, ярко-оранжевые фрукты – апельсин, мандарин и лимон – цитрусовые флавоноиды. Бело-зеленые овощи из семейства луковых содержат аллилсульфиды [16]. Соблюдение максимально полноценной диеты в отношении ассортимента свежих овощей и фруктов позволит сохранить ферментные системы многих органов и систем человека на протяжении всей жизни [28].

По результатам исследований возрастных заболеваний глаз (AREDS) при «сухой» ВМД предлагается лечение витаминами с антиоксидантной активностью плюс цинк для пациентов с друзами среднего размера и по крайней мере одной большой друзой или нецентральной «географической атрофией» в одном или обоих глазах. Оригинальная композиция AREDS содержит относительно высокие дозы витаминов А, С и бета-каротина плюс цинк [20]. Однако бета-каротин связан с повышенным риском рака легких, особенно у курильщиков. Было показано, что альтернативная схема, в которой лютеин и зеаксантин заменяют бета-каротин, одинаково эффективна в следующем исследовании AREDS2. На сегодняшний день предлагается лечение AREDS2, содержащим лютеин и зеаксантин вместо бета-каротина.

Была выдвинута гипотеза о том, что антиоксиданты предотвращают повреждение клеток в сетчатке, ограничивая влияние свободных радикалов, образующихся в процессе поглощения света. Влияние витаминов С, Е и бета-каротина и антиоксидантного минерального цинка изменяется у пациентов с ВМД, в зависимости от тяжести заболевания [29].

В исследовании AREDS, 3640 исследуемых субъектов (в возрасте от 55 до 80 лет) были разделены на следующие категории:

- 1) I категория - без ВМД;
- 2) II категория - легкая или пограничная ВМД;
- 3) III категория - умеренная сухая ВМД;
- 4) IV категория - выраженная сухая ВМД («географическая атрофия» с вовлечением макулы) или «влажная» ВМД (хориоидальная неоваскуляризация).

Участники были случайным образом вошли в одну из четырех групп лечения: антиоксидантами (витамин С - 500 мг, витамин Е - 400 международных единиц, бета-каротин - 15 мг); цинком (оксид цинка - 80 мг и оксид меди - 2 мг); антиоксидантами плюс цинком; или плацебо (Табл. 1).

В течение среднего периода наблюдения (6,3 года) были выявлены следующие данные:

- 1) Пациенты, не имеющие ВМД (первая категория), или легкие и пограничные ВМД (категория 2), не получили эффекта от антиоксидантных и / или цинковых добавок;
- 2) Антиоксиданты плюс цинк, по сравнению с плацебо, снизили риск прогрессирования до выраженной ВМД или потери остроты зрения у пациентов с умеренной и развитой ВМД (категории 3 и 4) (Рис. 1, 2).

Один цинк также был связан с меньшим риском прогрессирования. В частности, пациенты с большими друзами и по крайней мере с одной большой друзой, или нецентральной географической атрофией в одном или обоих глазах получили эффект от лечения.

Эти выводы позволяют предположить, что пациенты с более выраженной «сухой» ВМД могут получить пользу от приема антиоксидантов и цинка в дозах, используемых в исследовании AREDS. 11 больных нуждались в лечении в течение 7 лет, чтобы предотвратить прогрессирование в одном случае. Однако, бета-каротин был связан с повышенным риском рака легких, особенно у курильщиков, а высокие дозы витамина Е могут увеличить смертность от всех причин и риск сердечной недостаточности.

В дальнейшем исследовании AREDS2 были исследованы два вопроса: позволит ли добавление дополнительных антиоксидантов (каротиноиды лютеина, зеаксантина и омега-3 жирных кислот - докозагексаеновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты) в состав витамина AREDS еще больше снизить риск ВМД, и будет ли ликвидация бета-каротина и снижение дозы цинка влиять

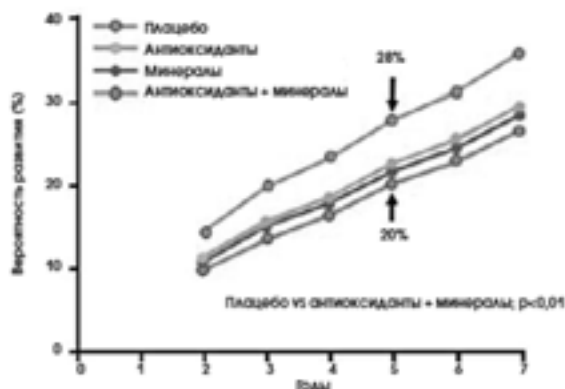


Рис. 1. Прогрессирование ВМД (3-4 категории AREDS) в далекозашедшую стадию ВМД

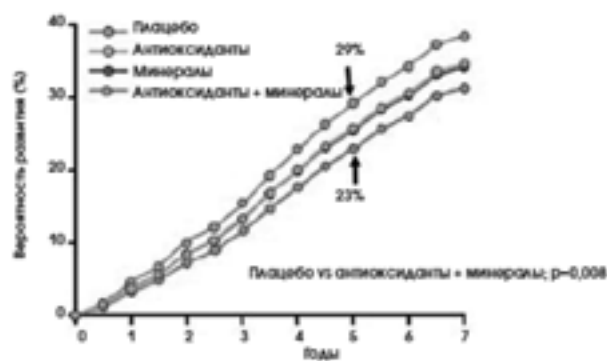


Рис. 2. Потеря  $\geq 3$  строчек ( $\geq 15$  букв по таблице ETDRS) при ВМД (3-4 категория AREDS)

на эффективность [30]. В ходе исследования было установлено, что добавление лютеина, зеаксантина и / или омега-3 жирных кислот в оригинальную схему AREDS не снижает прогрессирование ранней неэкссудативной ВМД. Подгруппу пациенток вторично рандомизировали в один из четырех модифицированных режимов AREDS, которые включали замещение лютеина и зеаксантина бета-каротином и низкую дозу цинка; эти модификации не повлияли на прогрессирование ВМД. Кроме того, системный обзор двух рандомизированных исследований показал, что добавление омега-3 жирных кислот у пациентов с ВМД не снижает риск прогрессирования до выраженной ВМД.

Основные результаты исследования AREDS: в группе пациентов, принимающих Антиоксиданты + Микроэлементы было отмечено:

- 1) Существенное снижение риска прогрессирования ВМД на 28%;
- 2) Снижение риска потери зрения на 27%;
- 3) Уменьшение риска развития влажной ВМД на 38%.

Эффективная терапия для экссудативной или влажной ВМД включает в себя интравитреальную инъекцию анти-VEGF препарата, фотодинамическую терапию и добавление витаминов цинка и антиоксидантов. В отношении конкретной терапии следует учитывать вероятность восстановления зрения, что лучше при меньших, более недавних поражениях, а также риски различных терапий [14].

Таким образом, в исследовании AREDS было обосновано то, что оптимальная формула, которая замедляет прогрессирование ВМД должна содержать: витамин С – 500 мг; витамин Е – 400 МЕ;  $\beta$ -каротин – 15 мг; цинк – 80 мг; медь – 2 мг.

Примером такого комплексного лекарственного средства может служить Окувайт Лютеин (США), содержащий 6 мг лютеина, 0,5 мг зеаксантина, 60 мг витамина С, 8,8 мг витамина Е, 20 мкг селена, 5 мг цинка. Его назначают по 1 таблетке 2 раза в день курсами по 1 месяцу. ЛС не содержит  $\beta$ -каротина [19].

Существует препарат Лютеин-комплекс (Россия), который содержит не только лютеин, цинк, медь, витамин Е и С, селен, но и экстракт черники, витамин А,  $\beta$ -каротин, таурин. Его назначают по 1-3 таблетки в день в течение 2 месяцев курсами. Учитывая, что этот препарат содержит  $\beta$ -каротин, его не следует назначать курящим больным. Применяются также препараты, содержащие экстракт черники.

Известно, что при длительном приеме препараты поддерживают нормальную остроту зрения и цветовосприятие.

Эффективность данных препаратов подтверждает исследование Окувайта Лютеин в комплексном лечении ВМД. Пациенты разделились на 2 группы: контрольная группа получала базисную терапию в виде препаратов для улучшения регионарного кровообращения, стимулирующие препараты, препараты для уменьшения отека сетчатки. Больным основной группы был дополнительно назначен Окувайт Лютеин по 2 таблетки 2 раза в сутки после еды в течение 60 дней. Через 3 месяца после лечения у пациентов основной группы отмечалось повышение остроты зрения на  $0,1 \pm 0,02$ , у пациентов контрольной группы –  $0,04 \pm 0,01$ . В основной группе в поле зрения также уменьшились размеры или количество точечных скотом, в отдельных случаях абсолютная скотома перешла в относительную [12].

Было проведено исследование комплексного препарата ОксиЛик и препарата Цинкит на основе цинка, которое подтвердило улучшение показателей остроты зрения при длительном приеме этих препаратов. До лечения у пациентов при проведении офтальмоскопии визуализировались многочисленные твердые и серозные друзы в макуле. После проводимого лечения препаратами ОксиЛик и Цинкит произошла полная резорбция крови под сетчаткой. Выраженные изменения были выявлены и при проведении оптической когерентной томографии: до лечения выявлена сохраненная архитектура сетчатки, сглаженный контур фовеа и тонкий слой пигментных эпителиоцитов; после лечения – усилился контур фовеа,

а линия пигментного эпителия стала более яркой и более толстой.

## Заключение

Таким образом, микронутриенты – витамины, микроэлементы (цинк, селен, медь) и каротиноиды можно считать патогенетически обоснованными в лечении ВМД, поскольку они обладают антиоксидантными свойствами, что предотвращает влияние окислительно-

го стресса на макулу, а также являются средством для повышения плотности макулярного пигмента ксантофила. ■

**Хасянова М.В.** – к.м.н., научный сотрудник отделения факохирургии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» РАН, г. Москва; адрес для переписки: 125367, г. Москва, ул. Сосновая аллея, 4а, кв 18, тел. 8(964)5527002, e-mail [maуya\\_khasyanova@mail.ru](mailto:maуya_khasyanova@mail.ru)

## Литература:

1. Аверина О.А., Иомдина Е.Н., Замятнин А.А., Скулачев М.В., Сенин И.И. Возрастная потеря зрения и окислительный стресс: перспективы терапии. – Перспективы терапии. 2016; 2: 24-31. [Averina O.A., Iomdina E.N., Zamyatnin A.A., Skulachyov M.V., Senin I.I. Age-related loss of vision and oxidative stress: treatment prospects. – Perspektivi terapii. 2016; 2: 24-31. (In Russ.)].
2. Будзинская М.В., Ермакова Н.А., Лоскутов И.А., Григорьева Н.Н. Возрастная макулярная дегенерация: от истоков к новым горизонтам. – Эффективная фармакотерапия. 2018; 1: 32-38. [Budzinskaya M.V., Ermakova N.A., Loskutov I.A., Grigorieva N.N. Age-related macular degeneration: from the source to the new horizons. – Effektivnaya farmakoterapiya. 2018; 1: 32-38. (In Russ.)].
3. Гветадзе А.А., Королева И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). – РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2015; 1: 37. [Gvetadze A.A., Korolyova I.A. Age-related macular degeneration. A modern view of the problem (literature review). RMJ "Klinicheskaya ophthalmologia". 2015; 1: 37. (In Russ.)].
4. Измайлов А.С. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. – РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2017; 1: 56-60. [Izmaylov A.S. Treatment of a "dry" form of age-related macular degeneration. RMJ "Klinicheskaya ophthalmologia". 2017; 1: 56-60. (In Russ.)].
5. Курбанова Н.Ф., Гаджиева Н.М., Асланова В.А. Анализ клинической эффективности применения препарата лютакс амд плюс при сухой форме возрастной макулярной дегенерации. – ORIJINAL M□QAL□L□R. 2015; 2: 42-46. [Kurbanova N.F., Gadjiyeva N.M., Aslanova V.A. Analysis of the clinical efficacy of lutax amd plus in the dry form of age-related macular degeneration. – ORIJINAL M□QAL□L□R. 2015; 2: 42-46. (In Russ.)].
6. Куриленко А.Н. Современные возможности профилактики и лечения возрастной макулярной дегенерации. – Медицинская наука Армении НАН РА. 2014; 1: 99-106. [Kurilenko A.N. Modern opportunities of prevention and treatment of age-related macular degeneration. – Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA. 2014; 1: 99-106. (In Russ.)].
7. Оганезова Ж.Г. Возрастная макулярная дегенерация: новое средство для профилактики и лечения. – РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2013; 3: 130. [Oganeyzova J.G. Age-related macular degeneration: a new preparation for prevention and treatment. – RMJ "Klinicheskaya ophthalmologia". 2013; 3: 130. (In Russ.)].
8. Сайдахметова Ч.Т. Возрастная макулодистрофия сетчатки как результат разрушения гематоофтальмического барьера глаза. – Вестник КРСУ. 2014; 7: 154-158. [Saydahmetova Ch.T. Age-related macular degeneration as a result of blood-aqueous barrier destruction. – Vestnik KRSU. 2014; 7: 154-158. (In Russ.)].
9. Симонова М.В. Возрастная макулярная дегенерация: патогенез и антиоксидантная терапия. – Ремедиум. 2016; 4: 23. [Simonova M.V. Age-related macular degeneration: pathogenesis and antioxidant therapy. – Remedium. 2016; 4: 23. (In Russ.)].
10. Скрипник Р.Л., Скрипниченко И.Д. К вопросу профилактики и лечения возрастной макулодистрофии. – Офтальмология. Восточная Европа. 2014; 1: 94-97. [Skripnik R.L., Skripnichenko I.D. To the issue of prevention and treatment of age-related macular degeneration. – Ophthalmologia. Vostochnaya Evropa. 2014; 1: 94-97. (In Russ.)].
11. Степанова И.С., Алдашева Н.А., Утельбаева З.Т., Бердишьева А.А., Исмаилова С.К. Витаминно-минеральные комплексы с каротиноидами и антиоксидантами в медикаментозной терапии неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. – International Scientific and Practical Conference "World science". 2016; 4: 48-51. [Stepanova I.S. Vitamin-mineral complexes with carotenoids and antioxidants in drug therapy of nonexudative form of age-related macular degeneration. – International Scientific and Practical Conference "World science". 2016; 4: 48-51. (In Russ.)].
12. Телеуова Т.С., Мамбетова М.М., Токтабекова Г.Е., Усманова А.Г. Результаты применения препарата Окувайт лютеин в комплексном лечении больных возрастной макулярной дегенерацией. – Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2012; 1: 51-52. [Teleuova T.S., Mambetova M.M., Toktabekova G.E., Usmanova A.G. Results of application of the preparation Ocuwayt lutein in complex treatment of patients with age-related macular degeneration. – Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachei. 2012; 1: 51-52. [Teleuova T.S., Mambetova M.M., Toktabekova G.E.,

- Usmanova A.G. Results of application of Okuvite lutein in complex treatment of patients with age-related macular degeneration. – *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachev*. 2012; 1: 51-52. (In Russ.).
13. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. – *Вестник ОГУ*. 2014; 12: 325-330. [Fedotova T.S., Hokkanen V.M., Trofimova S.V. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. – *Vestnik OGU*. 2014; 12: 325-330. (In Russ.).]
  14. Хороших Ю.И., Кривошеина О.И. Современные взгляды на проблему патогенеза и лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации. – *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 1-14. [Horoshih Y.I., Krivosheina O.I. Present tendencies in problems of pathogenesis and treatment of wet type of age-related macular degeneration. – *Sovremennii problemi nauki i obrazovaniya*. 2014; 2: 1-14. (In Russ.).]
  15. Шальк В. Лютеин и зеаксантин: два основных компонента для здоровья глаз. – *Офтальмол. журн*. 2010; 1: 108-110. [Shalk V. Lutein and zeaxanthin: two key components for healthy eyes. – *Ophtalmol. jurn*. 2010; 1: 108-110. (In Russ.).]
  16. Aslam T, Delcourt C., Silva R., Holz GH., Leys A., Layana AG., Souied E. Micronutrients in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2013; 229: 75-79.
  17. Eggersdorfer M., Wyss A. Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2018; 15: 18-26.
  18. Gao S., Qin T., Liu Z. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces H2O2-induced oxidative damage in human lens epithelial cells. *Mol. Vis*. 2011; 17: 3180-3190.
  19. Gorusupudi A., Nelson K., Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv Nutr*. 2017; 8: 40-53.
  20. Johnson EJ. Age-related macular degeneration and antioxidant vitamins: recent findings. *Send to Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 1: 28-33.
  21. Lindbergh, CA., Renzi-Hammond LM., Hammond BR., Terry DP, Mewborn CM., Puente AN., Miller LS. Lutein and Zeaxanthin Influence Brain Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J. Int. Neuropsychol*. 2018; 24: 77-90.
  22. Ma L., Lin XM. Effects of lutein and zeaxanthin on aspects of eye health. *J. Sci. Food Agric*. 2010; 90: 2-12.
  23. Mewborn CM., Lindbergh CA., Robinson TL., Gogniat MA., Terry DP., Jean KR., Hammond BR., Renzi-Hammond LM., Miller LS. Lutein and Zeaxanthin Are Positively Associated with Visual-Spatial Functioning in Older Adults: An fMRI Study. *Nutrients*. 2018; 10: 458-467.
  24. Pinazo-Durán MD., Gómez-Ulla F., Arias L., Araiz J., Casaroli-Marano R., Gallego-Pinazo R., García-Medina JJ., López-Gálvez MI., Manzanas L., Salas A., Zapata M., Diaz-Llopis M., García-Layana A. Do Nutritional Supplements Have a Role in Age Macular Degeneration Prevention? *Journal of Ophthalmology*. 2014; 1: 1-15.
  25. Querques G., Souied E. The role of omega-3 and micronutrients in age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2014; 59: 532-539.
  26. Tudosescu R., Alexandrescu CM., Istrate SL., Vrapciu AD., Ciuluvică RC., Voinea L. Correlations between internal and external ocular factors and macular pigment optical density. *Rom J Ophthalmol*. 2018; 1: 62-67.
  27. Vachali PP, Bensch BM., Bernstein PS. Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration. *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye*. 2014; 8: 77-84.
  28. Waugh N., Loveman E., Colquitt J., Royle P., Yeong JL., Hoad G., Lois N. Treatments for dry age-related macular degeneration and Stargardt disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2018; 22: 1-168.
  29. Wu J., Cho E., Willett WC., Sastry SM., Schaumberg DA. Intakes of Lutein, Zeaxanthin, and Other Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration During 2 Decades of Prospective Follow-up. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 12: 1415-1424.
  30. Yanai R., Chen S., Uchi SH., Nanri T., Connor KM., Kimura K. Attenuation of choroidal neovascularization by dietary intake of  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acids and lutein in mice. *PLoS One*. 2018; 13: 26-33.