

Роль окислительного стресса и его коррекции в развитии возрастной макулярной дегенерации. Обзор



А. В. Колесников



А. В. Щулькин



О. И. Баренина

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены современные представления о роли свободно-радикальных процессов в патогенезе возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Приведены данные крупных клинических рандомизированных исследований по применению антиоксидантов для профилактики и терапии ВМД. Обсуждается возможность дифференцированного применения антиоксидантов в зависимости от генетического статуса пациентов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, перекисное окисление липидов, антиоксиданты

ABSTRACT

A. V. Kolesnikov, A. V. Shchulkin, O. I. Barenina

The role of free-radical processes in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Review

The modern ideas of the role of free radical processes in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) are considered. Data of large randomized clinical trials on application of antioxidants for prevention and therapy AMD are provided. Possibility of the differential application of antioxidants depending on the genetic status of patients is discussed.

Key words: age-related macular degeneration, lipid peroxidation, antioxidants

Офтальмология. — 2012. — Т. 9, № 4. — С. 22–26.

Поступила 23.09.12 Принята к печати 09.11.12

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД, центральная инволюционная дистрофия, сенильная дистрофия, дистрофия типа Кунта — Юниуса) — это дистрофический процесс в хориокапиллярном слое, мембране Бруха и пигментном эпителии сетчатки с последующим вовлечением фоторецепторов [1]. ВМД является основной причиной слепоты среди людей старше 55 лет в США и Европе [2]. По прогнозам специалистов, в США к 2050 году частота ранней ВМД увеличится с 9,1 млн. человек в 2010 году до 17,8 млн. [3]. В России заболеваемость ВМД составляет 15 человек на 1000 населения.

Этиология и патогенез ВМД

В систематическом обзоре U. Chakravarthy et al. (2010), включающем 18 проспективных и перекрестных исследований и 6 исследований случай-контроль, было зарегистрировано 17236 случаев развития ВМД среди 113780 обследованных пациентов. Установлено, что пожилой возраст, длительное курение, предыдущие опе-

рации по поводу удаления катаракты и семейный анамнез ВМД являются сильными предикторами развития ВМД [4]. Повышенный индекс массы тела (масса в кг/рост в м²), сердечно-сосудистый анамнез и повышение фибриногена плазмы — умеренные факторы риска. Пол (женщины болеют чаще мужчин), этническая принадлежность (люди со светлой кожей и повышенной чувствительностью к воздействию яркого света страдают ВМД значительно чаще), сахарный диабет, цвет радужки, гистотрофные церебральные заболевания, уровень общего и ЛПВП холестерина и триглицеридов — незначительные факторы риска развития ВМД [4].

В настоящее время рассматривают 4 основополагающих теории патогенеза ВМД [5]:

- первичное старение ретинального пигментного эпителия и мембраны Бруха;
- повреждение продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- первичные генетические дефекты;

- патологические изменения кровоснабжения глазного яблока.

По нашему мнению, каждый из указанных процессов вносит свой вклад в развитие ВМД, но центральным звеном патогенеза является развитие окислительного стресса.

Сетчатка, являясь частью нервной системы, высокочувствительна к развитию свободно-радикальных реакций. Постоянное воздействие света, повышенная метаболическая активность, высокое напряжение кислорода и высокий уровень полиненасыщенных жирных кислот на фоне низкого уровня низкомолекулярных антиоксидантов и низкой активности антиоксидантных ферментов predisполагают к постоянной генерации активных форм кислорода. Первичное старение пигментного эпителия (проявление инволюционных процессов), обладающего антиоксидантными свойствами (как активными — нейтрализует действие свободных радикалов, так и пассивными — ограничивает голубой свет, вызывающий фотооксидантное повреждение), приводит к снижению защищенности сетчатки от воздействия свободных радикалов [6, 7].

Другой фактор риска возникновения ВМД — атеросклероз. В его патогенезе большое значение отводится свободно-радикальным процессам, что приводит к истощению антиоксидантных систем защиты организма [8]. С другой стороны, развивающееся в результате атеросклероза сужение глазных артерий [9] приводит к развитию гипоксии сетчатки и, в свою очередь, к активизации генерации активных форм кислорода [10].

В настоящее время описан ряд генов, predisполагающих к развитию ВМД. Наибольшую прогностическую ценность имеет ген CFH (Y402H, rs1061170), LOC387715/ARMS2 (A69S, rs10490924), CX3CR1 [11, 12]. CFH ген кодирует белок, вовлеченный в регуляцию альтернативной активации системы комплемента. Вариант Y402H в гене CFH приводит к изменению его аффинности. Возникающая впоследствии дисфункция фактора H системы комплемента может приводить к чрезмерному воспалению и повреждению ткани за счет развития окислительного стресса [11]. Продукт гена LOC387715 локализуется во внешней мембране митохондрий, в особенности, палочек и колбочек. Предполагается, что мутация A69S может способствовать повреждению митохондрий и развитию окислительного стресса [13].

Активация свободнорадикального окисления вызывает повреждение липидов биологических мембран, белков и нуклеиновых кислот, в результате чего накапливаются специфические эпитопы окисления — малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль, а также конечные продукты гликолиза. Их чрезмерное накопление приводит к патологической активации иммунной системы [14]. Вследствие данных процессов нарушается

целостность комплекса фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки, происходит накопление продуктов распада клеток и липофусциновых гранул и образование друз в мембране Бруха, что проявляется снижением центрального зрения. Утолщение мембраны Бруха дополняется избыточной продукцией основного мембраноподобного материала из пигментного эпителия сетчатки [15, 16].

Таким образом, применение антиоксидантов при ВМД является патогенетически оправданным и целесообразным.

Результаты клинических исследований применения антиоксидантов при ВМД

Исследования по изучению влияния природных антиоксидантов на ВМД можно разделить на 2 группы: 1 группа — изучение возможности предотвращения ВМД, 2 группа — изучение возможности замедления прогрессирования данного заболевания.

Исследования по предотвращению ВМД. В исследовании ATBC (Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene) 29 133 курящих мужчин 50-69 лет были рандомизированы по группам, получающим витамин Е 50 мг/день, бета-каротин 20 мг/день, или плацебо [17]. Лечение продолжалось от 5 до 8 лет. В конце исследования был выбран 941 мужчина 65 лет, у которых было сфотографировано глазное дно и определена градиация ВМД. 728 человека были рандомизированы в группу, получающую какой-либо антиоксидант, и 213 получали плацебо. Антиоксиданты не предотвращали развития ВМД. В группе антиоксидантов было 216 случаев макулопатии, в группе плацебо — 53 (ОР = 1,19, 95% ДИ 0,92-1,54).

В исследовании PHS I (Physicians' Health Study I) общая совокупность обследуемых (22 071 мужчина-врач, 40-84 года) была случайным образом распределена на 4 группы: получающую аспирин 325 мг через день, бета-каротин 50 мг через день, аспирин и бета-каротин или плацебо [18]. Продолжительность лечения составила от 11,6 до 14,2 лет. В группе бета-каротина было зарегистрировано 162 случая макулопатии, со снижением зрения 6/9 или хуже, против 170 случаев в группе плацебо (ОР = 0,96, 95% ДИ 0,78-1,2).

В исследовании VECAT (Vitamin E cataract and ARM trial), 1204 мужчины и женщины 55-80 лет были рандомизированы на популяцию, получающих витамин Е (335 мг/день) или плацебо, и наблюдались в течение 4 лет [19]. Макулопатия наблюдалась у 92 человек из 504 в группе витамина Е по сравнению с 95 из 512 в группе плацебо (ОР = 1,02, 95% ДИ 0,78-1,32).

В мета-анализе исследований VECAT и ATBC, посвященных изучению влияния витамина Е на развитие макулопатии (n = 1466), показано, что в группе добровольцев, получающих витамин Е, по сравнению с группой, получающих плацебо, несколько чаще развивались макулопатии (ОР = 1,11, 95% ДИ 0,91-1,36) [20].

В мета-анализе исследований ATBC и PHS I ($n = 21589$), бета-каротин не превосходил плацебо по предотвращению развития патологии ($OR = 1,03$, 95% ДИ 0,98-1,19) [20].

В исследовании Vitamin E and Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Women 39 876 здоровых женщин старше 45 лет принимали или 600 МЕ витамина Е через день, или плацебо. После 10 лет лечения в группе витамина Е было зафиксировано 117 случаев макулопатии и 128 случаев в группе плацебо ($OR = 0,9395\%$ ДИ 0,72-1,19) [21].

В исследовании Vitamins E and C and Medical Record-Confirmed Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Male Physicians на 14 236 здоровых мужчинах-врачах, старше 50 лет, изучалось влияние приема витамина Е в дозе 400 МЕ через день или 500 мг витамина С в день на частоту развития ВМД. После 8 лет наблюдения было зарегистрировано 96 случаев ВМД в группе пациентов, получавших витамин Е, и 97 случаев в группе плацебо ($OR = 1,0395\%$ ДИ 0,78-1,37), и 97 случаев в группе приема витамина С против 96 в группе плацебо ($OR = 0,9995\%$ ДИ 0,75-1,31) [22].

Таким образом, во всех рассмотренных исследованиях применение природных антиоксидантов не предотвращало развитие ВМД.

Исследования по замедлению прогрессирования ВМД. В исследовании AREDS (Age-Related Eye Disease Study) было включено 3640 пациентов (средний возраст 69 лет (55-80), 56% женщины) [23]. Средний срок наблюдения составил 6,3 года. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — антиоксиданты ($n = 945$, 500 мг витамина С, 400 МЕ витамина Е, 15 мг бета-каротина день), 2-я группа — цинк ($n = 904$, 80 мг цинка как оксид цинка и 2 мг меди как оксид меди), 3-я группа — антиоксиданты и цинк ($n = 888$), 4-я группа — плацебо ($n = 903$). В исследовании установлено, что совместное лечение антиоксидантами и цинком замедляет прогрессирование макулопатии ($OR = 0,6895\%$ ДИ 0,53-0,87) и снижение зрения ($OR = 0,7795\%$ ДИ 0,62-0,96), так же как и лечение одним цинком замедляет прогрессирование ВМД ($OR = 0,7195\%$ ДИ 0,55-0,91). Одни антиоксиданты положительного эффекта не оказали.

Безопасность использования природных антиоксидантов. В рассмотренных клинических исследованиях влияние природных антиоксидантов на течение сопутствующих заболеваний не учитывалось. Переносимость антиоксидантной терапии была хорошей. Лишь в исследовании AREDS 8,3% пациентов, принимающих витамины, сообщили об изменении цвета кожи против 6,0% в группе плацебо ($p < 0,01$). 17,8% пациентов в «цинковой группе» сообщило о трудностях с глотанием таблеток против 15,3% в группе плацебо ($p < 0,04$).

В то же время накоплен большой клинический опыт применения природных антиоксидантов в кардиологии, неврологии, онкологии и других областях медицины. Этот опыт обобщен в ряде мета-анализов, посвященных безопасности антиоксидантов в клинической практике. Один из наиболее полных мета-анализов был выполнен G. Bjelakovic et al. (2007) [24]. В исследование было включено 68 рандомизированных исследований с 232 606 пациентами (385 публикаций). сравнивали бета-каротин 1,2-50 мг, в среднем 17,8 мг; витамин А 1333-200000 МЕ, в среднем 20219 МЕ; витамин С 60-2000, в среднем 488 мг; витамин Е 10-5000 МЕ, в среднем 569 МЕ и селен 20-200 мкг, в среднем 99 мкг, или отдельно, или объединенные одной группой против плацебо от 28 дней до 12 лет, в среднем 2,7 лет. Все исследования классифицировались на исследования высокого и низкого качества (качество определялось по методу рандомизации, прозрачности данных). После объединения всех исследований высокого и низкого качества, оказалось, что антиоксиданты не влияют на смертность ($OR = 1,02$, 95% ДИ 0,98-1,06). В 47 испытаниях высокого качества с 180 938 пациентами антиоксиданты значительно увеличивали летальность ($OR = 1,0595\%$ ДИ 1,02-1,08). В исследованиях высокого качества после исключения испытаний с селеном было установлено, что бета-каротин ($OR = 1,07$, 95% ДИ 1,02-1,11), витамин А ($OR = 1,16$, 95% ДИ 1,10-1,24) и витамин Е ($OR = 1,04$, 95% ДИ 1,01-1,07) повышали смертность. Витамин С и селен на смертность не влияли [24].

В данном исследовании изучение конкретных причин смерти не проводилось, но из отдельных рандомизированных исследований известно, что бета-каротин может увеличивать развитие рака легких у курильщиков [25], а витамин Е у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [26].

Таким образом, применение природных антиоксидантов, снижая прогрессирование ВМД, приводит к увеличению общей смертности, что делает на сегодняшний день неоправданным их систематическое применение в реальной клинической практике.

Возможные причины неудачи антиоксидантов в клинических исследованиях и дальнейшие перспективы их использования. Отсутствие положительных результатов клинического применения антиоксидантов объясняют неправильным выбором тестируемого антиоксиданта (жирорастворимые антиоксиданты — витамин Е, витамин А, бета-каротин — могут накапливаться в организме, действуют только в мембранах, в высоких дозах могут оказывать прооксидантное действие), параметров слежения за их активностью, величин вводимых доз (вводимые дозы в десятки и сотни раз превышали физиологические), продолжительности проведения испытаний, критериев от-

бора пациентов, отсутствием учета индивидуальных особенностей фармакокинетики лекарственных препаратов [27, 28].

Дальнейшее внедрение антиоксидантов в клиническую практику, на наш взгляд, может идти по двум направлениям. Первое направление — разработка четких показаний и групп пациентов, которым необходима антиоксидантная терапия в строгом соответствии с механизмами развития оксидативного стресса при разных типах патологических процессов. Например, назначение антиоксидантной терапии в зависимости от генотипа пациентов. Так, в исследовании M. L. Klein et al. (2008) показано, что назначение 500 мг витамина С, 400 МЕ витамина Е, 15 мг бета-каротина и 80 мг цинка в день пациентам с аллелем ТТ (низкий риск прогрессирования ВМД) гена CFH (Y402H, rs1061170) приводит к снижению прогрессии ВМД на 68% ($p = 0,03$), а у пациентов с аллелем СС (высокий риск прогрессирования ВМД) на 11% ($p > 0,05$). То есть, антиоксидантную терапию целесообразно назначать только пациентам с генотипом ТТ [29].

В исследовании The Rotterdam Study у пациентов старше 55 лет с высоким риском развития или с ранними признаками ВМД (генотипы CFH Y402H and LOC387715 A69S) изучалось влияние цинка, β -каротина, лютеина/зеаксантина и эйкозапентаеновой/докозогексаеновой кислот на развитие и прогрессирование ВМД. Медиана наблюдения составила 8,6 года. Показано, что у пациентов, гомозиготных по гену CFH Y402H, при потреблении цинка сократили риск развития ВМД с 2,25 до 1,27 ($p < 0,05$), при потреблении β -каротина, лютеина/зеаксантина и эйкозапентаеновой/докозогексаеновой кислот — с 2,54 до 1,47, с 2,63 до 1,72 и с 1,97 до 1,3 ($p < 0,05$), соответственно. Носители LOC387715 A69S при потреблении цинка и эйкозапентаеновой/докозогексаеновой кислот снижают риски с 1,7 до 1,17 и с 1,59 до 0,95 ($p < 0,05$), соответственно [30].

Второе направление — разработка новых антиоксидантных препаратов. Из разных классов антиоксидантов, на наш взгляд, самыми перспективными являются катализаторы и целевые митохондриальные антиоксиданты.

Катализаторы («имитаторы ферментов», enzyme mimetics) — это вещества, способные катализировать элиминацию АФК и промежуточных продуктов СРО без образования новых свободных радикалов. В отличие от обычных антиоксидантов, они эффективны в значительно более низких концентрациях и не расходуются в ходе реакций элиминации АФК и продуктов свободнорадикального окисления, действуя как антиоксидантные ферменты [31]. Это значит, что они могут быть использованы в гораздо меньших дозах, их эффект в организме будет сохраняться более длительное время, а вероятность по-

бочных эффектов у них значительно ниже. Из группы данных лекарственных веществ наибольшую активность проявляют имитаторы супероксиддисмутазы, катализирующие переход супероксидного анион-радикала в перекись водорода [32], и имитаторы глутатионпероксидазы, катализирующие превращение органических пероксидов и перекиси водорода в инертные гидроксисоединения и воду при участии глутатиона [33].

К целевым митохондриальным антиоксидантам относится новый тип соединений (SkQ), состоящий из пластохинона (антиоксидантная часть), проникающего катиона и деканового или пентанового линкера [34]. Такие положительно заряженные соединения могут специфически накапливаться в 2 нм слое внутренней митохондриальной мембраны, т. к. данные органеллы являются единственным отрицательно заряженным отсеком живой клетки. При этом катионная часть молекулы SkQ является «электрическим локомотивом» нанометрового размера, транспортирующим антиоксидант. Было установлено, что SkQ способен восстанавливаться дыхательной цепью митохондрий, т. е. данное соединение является возобновляемым антиоксидантом. В недавних исследованиях показано, что в зоне повреждения макулы накапливается поврежденная митохондриальная ДНК, гетероплазматические мутации и замедляется ее восстановление, что свидетельствует о повреждении митохондрий [35] и делает применение SkQ патогенетически обоснованным. В условиях окислительного стресса SkQ1 специфически предотвращал окисление митохондриального кардиолипина [36, 34]. На данный момент доказано, что введение SkQ замедляет прогрессирование ВМД и катаракты у преждевременно стареющих крыс линии OXYS [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окислительный стресс является одним из главных звеньев в развитии возрастной макулярной дегенерации, что делает применение антиоксидантов для ее лечения патогенетически обоснованным. Проведенные клинические исследования (AREDS), изучающие влияние природных антиоксидантов на замедление прогрессирования ВМД, доказали их эффективность. Но наличие у данных веществ способности повышать общую смертность ограничивает их применение. Дифференцированный подход к назначению антиоксидантов, формулирование четких показаний и противопоказаний к их назначению, учет индивидуальных особенностей пациентов и разработка новых эффективных и безопасных веществ, подавляющих процессы перекисного окисления, позволят внедрить их в клиническую практику.

Работа выполнена при поддержке гранта президента РФ № МК-4993.2012.7

ЛИТЕРАТУРА

- Gass J.D. Stereoscopic atlas of macular diseases, St. Louis ets, CV Mosby Co, 1977. – 411 p.
- Jager R.D., Mieler W.F., Miller J.W. Age-related macular degeneration // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2606-2617.
- Rein D.B., Wittenborn J.S., Zhang X., et al. Forecasting Age-Related Macular Degeneration Through the Year 2050 // *Arch Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127. – P. 533-540.
- Chakravarthy U., Wong T.Y., Fletcher A. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // *BMC Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 13. – P. 10-31.
- Киселёва Т.Н. Возрастная макулярная дегенерация: современные подходы к лечению и профилактике. Клинические рекомендации и лекции для практикующих врачей Вестник «МЕДСИ». – 2009. – № 4. – С. 33-39.
- Beatty S., Koh H., Henson D., et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration // *Int. Review J.* – 2000. – Vol. 45. – P. 115-134.
- Christen W.G., Glynn R.J., Hennekens C.H. Antioxidants and age-related eye disease. Current and future perspectives // *Ann Epidemiol.* – 1996. – Vol. 6. – P. 60-66.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. 2001. – 78 с.
- Киселева Т.Н., Будзинская М.В., Кравчук Е.А. Вазоактивные препараты в комплексной терапии неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации // *Русский мед. журнал.* – 2007. № 3. – С. 119-123.
- Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. – 368 с.
- Seddon J.M., Francis P.J., George S., et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1793-1800.
- Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age-related macular degeneration // *Progress in Retinal and Eye Research.* – 2009. Vol. 28. – P. 1-18.
- Fritsche L.G., Loenhardt T., Janssen A. et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 892-896.
- Handa T.J. How does the macula protect itself from oxidative stress? Molecular Aspects of Medicine. – 2012. – № 5. – электр. реж. доступ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503691>.
- Laud K., Visaetsilpanonta S., Yannuzzi L.A., et al. Autofluorescence imaging of optic pit maculopathy // *Retina.* – 2007. – Vol. 27. – P. 116-119.
- Milam A.H., Curcio C.A., Cidaciyan A.V. et al. Dominant late-onset retinal degeneration with regional variation of sub-retinal pigment epithelium deposits, retinal function and photoreceptor degeneration // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 107. – P. 2256-2266.
- Teikari J.M., Laatikainen L., Virtamo J., et al. Six-year supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1998. – Vol. 76. – P. 224-229.
- Hennekens C.H., Eberlein K. A randomized trial of aspirin and beta-carotene among US physicians // *Prev Med.* – 1985. – Vol. 14. – P. 165-168.
- Taylor H., Tikellis G., Robman L., et al. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial // *J.BMJ.* – 2002. – Vol. 325. – P. 325-311.
- Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis // *Eye.* – 2008. – 22. – P. 751-760.
- Christen W.G., Glynn R.J., Chew E.Y., et al. Vitamin E and Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Women // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117. – P. 1163-1168.
- Christen W.G., Glynn R.J., Sesso H.D. et al. Vitamins E and C and Medical Record-Confirmed Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Male Physicians // *Ophthalmology.* – 2012. – 13. – электр. реж. доступ: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016164201200114>.
- 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 Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1417-1436.
- Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., et al. Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 842-857.
- The Alpha Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1029-1035.
- The HOPE and HOPE-TOO trial investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 1338-1347.
- Bhatt D.L., Pashkow F.Y. Oxidative stress and heart disease // *Am J Cardiol.* 2008. – Vol. 101. – 1D – 86D.
- Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
- Klein M.L., Francis P.J., Rosner B., et al. CFH and LOC387715/ARMS2 Genotypes and Treatment with Antioxidants and Zinc for Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – P. 1019-1025.
- Ho L., van Leeuwen R., Witterman J.C., et al. Reducing the Genetic Risk of Age-Related Macular Degeneration With Dietary Antioxidants, Zinc, and ω -3 Fatty Acids The Rotterdam Study // *Arch. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – P. 758-766.
- Baker K., Marcus C.B., Huffman K. et al. Synthetic combined superoxide dismutase/catalase mimetics are protective as a delayed treatment in a rat stroke model: a key role for reactive oxygen species in ischemic brain injury // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1998. – Vol. 284. – P. 215-221.
- Pasternack R.F., Skowronek W.R. Jr. Catalysis of the disproportionation of superoxide by metalloporphyrins // *Inorg Biochem.* – 1979. – Vol. 11. – P. 261-267.
- Müller A., Cadenas E., Graf P. et al. A novel biologically active seleno-organic compound--I. Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen) // *Biochem Pharmacol.* – 1984. – Vol. 15. – P. 3235-3239.
- Skulachev V.P., Skulachev M.V. Pharmaceutical compositions for preventing and treating eye pathologies. United States Patent Application Publication. №US 2010/0323992 A1. – Dec. 23, 2010, 11 p.
- Lin H., Xu H., Liang F.Q. Mitochondrial DNA damage and repair in RPE associated with aging and age-related macular degeneration // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 3521-3529.
- Dikalova A.E., Bikineyeva A.T., Budzyn K. et al. Therapeutic Targeting of mitochondrial superoxide in hypertension // *Cir Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 106-116.