

# Новые возможности в коррекции метаболических нарушений сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной макулярной дегенерацией



Мирзабекова Н. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН, Россолимо, д.11А,Б, 119021, Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 4. — С. 41–46

В статье обсуждаются общие особенности патогенеза возрастной макулярной дегенерации и первичной открытоугольной глаукомы, а именно, роль процессов свободнорадикального окисления, при которых активные формы кислорода оказывают цитотоксическое воздействие на сетчатку и зрительный нерв. Рассматриваются факторы, вызывающие активацию свободнорадикальных реакций, а также многоуровневая система антиоксидантной защиты. Автор проводит сравнительный обзор результатов исследований эффективности имеющихся в настоящий момент препаратов с антиоксидантным действием для лечения и профилактики неэкссудативной формы ВМД и для нейропротективной терапии глаукомной оптической нейропатии. Нейропротективная терапия глаукомы в ближайшее время станет основополагающей в лечении этого тяжелого заболевания. Традиционно в схемы лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН) входят витамины группы В. Как средство метаболической терапии, они стимулируют адаптационно-компенсаторные механизмы, ослабляют выраженность различных патологических процессов, таких как гипоксия, перекисное окисление липидов и др. Очень важны для офтальмологов нейротрофическое, антиоксидантное, регенеративное действие витаминов группы В, а также участие их во всех видах обмена, синтезе миелина, и другие эффекты, обосновывающие целесообразность применения витаминов группы В в лечении заболеваний зрительного анализатора. В настоящее время в РФ зарегистрированы различные витаминно-минеральные комплексы, которые различаются по своему составу, дозировкам и схемам приема. Одним из подобных БАДов является СуперОптик. Его преимущество состоит в увеличенном содержании свободного лютеина (10 мг), зеаксантина (500 мкг). Кроме того, в состав препарата входят мощные антиоксиданты – витамины Е и С, микроэлементы цинк и медь, которые также важны для обеспечения здоровья глаз. Кроме того, СуперОптик выгодно отличается от других аналогичных препаратов входящим в его состав сбалансированным комплексом витаминов группы В. «СуперОптик» может быть рекомендован как для профилактики, так и для лечения ВМД в составе комплексной терапии, а также в нейропротективной терапии глаукомы.

**Ключевые слова:** ВМД, антиоксиданты, лютеин, зеаксантин, окислительный стресс, глаукома

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах  
Конфликт интересов отсутствует

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

**ENGLISH**

## Novel therapeutic approaches to correct retinal metabolic abnormalities in primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration

Mirzabekova N. A.

Research Institute of Eye Diseases of Russian Academy of Medical Sciences, 11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russian federation.

## SUMMARY

Common pathogenic aspects of age-related macular degeneration (AMD) and primary open-angle glaucoma (POAG), i.e., the role of free radicals inducing oxidative damage of the retina and optic nerve, are discussed. Factors that activate free radical reactions as well as multilevel antioxidant protection system are reviewed. Data derived from studies on current antioxidants that are used to treat and prevent dry AMD and glaucomatous optic nerve damage are compared. Neuroprotection for glaucoma will be considered soon as a basis for its treatment. B vitamins are generally included into therapeutic algorithms for glaucomatous optic neuropathy. While being metabolic therapeutics, they stimulate adaptive compensatory mechanisms and reduce the severity of various pathological processes, e.g., hypoxia, lipid peroxidation etc. Neurotrophic, antioxidant, and regenerative effects of B vitamins as well as their involvement in metabolism, myelin synthesis and other processes are of special importance for ophthalmologists. Currently, several vitamin and mineral supplements that differ in composition, dosage, and schedule are approved in Russia. SuperOptic, a biologically active additive, contains more free lutein (10 mg) and zeaxanthin (500 µg) as well as potent antioxidants (vitamin E and vitamin C), microelements (zinc and copper), and balanced vitamin B complex. These components play an important role in ocular health. SuperOptic can be recommended for the prevention and treatment of AMD and glaucomatous optic nerve damage.

**Keywords:** AMD, antioxidants, lutein, zeaxanthin, oxidative damage, glaucoma.

**Financial disclosure:** Authors has no financial or property interests related to this article. The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 4. — P. 41–46**

Глаукома и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки являются ведущими причинами слабо-видения и слепоты у лиц трудоспособного возраста [1, 2, 3].

Ежегодно вновь заболевает глаукомой 1 из 1000 человек в возрастной группе от 40 до 45 лет [3]. В настоящее время во всем мире насчитывается около 67-70 млн. человек, теряющих зрение от глаукомы, и каждый десятый из них уже ослеп. По числу случаев среди всех видов офтальмопатологии лидирует первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), которая достигает 80% от общего числа больных [2, 3].

В развитых странах ВМД, как причина слабовидения, занимает третье место в глазной патологии после катаракты и глаукомы [1, 2, 3].

В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 человек населения. [4-6].

Несмотря на различия в патогенезе этих двух заболеваний, развитие и течение патологического процесса имеют общие характерные черты. Во многих работах доказано, что при глаукоме и ВМД важная роль в патогенезе принадлежит процессам свободнорадикального окисления, при которых свободные радикалы кислорода оказывают цитотоксическое действие на сетчатку и зрительный нерв (пигментный эпителий сетчатки, фоторецепторы, ганглиозные клетки и нервные волокна). Преимущественное место повреждения определяет форму клинического проявления заболевания.

Одним из основных факторов генерации активных форм кислорода является световое воздействие на сетчатку. По выражению М.А. Островского, «природный парадокс зрения состоит в том, что свет, являясь носителем зрительной информации, одновременно выступа-

ет как фактор риска. Сочетание света и кислорода — необходимое условие для существования нормального фоторецепторного процесса — одновременно способствует возникновению и развитию в структурах глаза деструктивных фотохимических реакций» [7].

В макуле существуют особые условия для возможного развития окислительного стресса при непосредственном воздействии видимого света на протяжении жизни. В центральной зоне сетчатки особенно подвержены повреждению свободными радикалами наружные сегменты фоторецепторов, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), в частности, докозагексаеновой кислотой (ДГК). Высокая скорость кровотока и значительное парциальное давление кислорода на уровне фоторецепторов в этой зоне сетчатки, прямое действие солнечных лучей способствуют окислительным процессам. Источником свободных радикалов в фоторецепторах и ретинальном пигментном эпителии (РПА) является интенсивный митохондриальный обмен, фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов, фототоксическая активность липофусцина и фотосенсибилизация предшественников гемоглобина или протопорфирина [8, 9, 10]. Ведущую роль в фотосенсибилизации отводят липофусцину [11]. Своеобразный биомаркер старения, липофусцин или «пигмент старости», накапливающийся в клетках пигментного эпителия, представляет собой субстанцию из флуоресцирующих (500-750 нм) липопротеиновых агрегатов с желто-зеленым свечением в синем спектре [12]. Основным его источником являются нерасщепленные конечные продукты фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов. Идентификация одного из флуорофоров липофусцина А2Е-цис-ретиная, образующегося в процессе фотолиза, определила роль липофусцина как фо-

тотоксического агента [7, 8]. Накапливаясь в цитоплазме клеток пигментного эпителия на протяжении всей жизни, липофусцин способен в условиях длительной экспозиции видимого света (400-700 нм) и высокого парциального давления кислорода в крови (70 мм рт. ст.) образовывать свободные радикалы — токсичные активные формы кислорода — и вызывать повреждение клеточных мембран, трансмембранных гликопротеидов, что в итоге может приводить к апоптозу клеток ПЭС, а также запускать механизмы коллагенообразования, приводящие к утолщению мембраны Бруха, базальной мембраны эндотелия и ишемии сетчатки [13]. В результате окислительных процессов нарушается целостность комплекса фоторецепторов и РПЭ, циклический процесс фагоцитоза и обновления фоторецепторов, и, как следствие, происходит накопление продуктов распада клеток и липофусцина в мембране Бруха с образованием друз [14].

В работах Wang X с соавт. [15] доказано, что повышенный офтальмотонус вызывает избыточную продукцию свободных радикалов. Авторы выявили повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов (малонового альдегида), оксида азота в различных тканях и структурах глаза (в хрусталике, хориоиде, сетчатке и зрительном нерве). Повышение уровня данных метаболитов в условиях офтальмогипертензии подтверждает роль окислительного стресса в патогенезе глаукомы.

Свободные радикалы вызывают микроциркуляторные расстройства, приводящие к повреждению ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и аксонов. Снижение поступления в нейроны молекулярного кислорода инициирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а следствием этого является повреждение мембран клеток и клеточных структур ГКС.

Процессы свободно-радикального окисления в сетчатке и зрительном нерве являются частью глутамат-кальциевого каскада. В ответ на ишемию нарушается ионный транспорт: пассивный отток ионов калия из ГКС и приток ионов кальция по кальциевым каналам, которые контролируются рецепторами, активирующимися медиаторами — глутаматом и аспартатом. Избыточное внутриклеточное накопление ионов кальция активирует внутриклеточные ферменты-липазы, протеазы и запускает каскадный механизм ферментативных реакций, приводящий к апоптозу ГКС.

Окислительный стресс рассматривается как универсальное звено гибели клеток, которое имеет место при некрозе, апоптозе, токсических повреждениях клетки. Окислительный стресс действует в течение всей жизни, в нормальных условиях клетки организма имеют многоуровневую систему защиты от опасности фотоповреждения, которая включает в себя: постоянное обновление светочувствительного наружного сегмента фоторецепторной клетки, систему антиоксидантной защиты, систему последовательных оптических фильтров (роговица, хрусталик, макулярный пигмент, меланин).

Ослабление или нарушение одного из звеньев этой сбалансированной системы ведет к дистрофическим изменениям в сетчатке. Так, светофильтры отсекают от сетчатки и ПЭ коротковолновое излучение — ультрафиолетовое и частично синее, причем большую часть этого излучения поглощает хрусталик (в диапазоне от 300 до 400 нм). Желтеющий с возрастом хрусталик поглощает свет в синей области спектра, таким образом, перед сетчаткой вводится как бы дополнительный, желтый фильтр.

Меланин поглощает прошедшие через сетчатку световые лучи, препятствует их отражению и рассеиванию внутри глаза, уменьшая, таким образом, хроматические аберрации и улучшая остроту зрения. Недостатком меланина в клетках у альбиносов в значительной мере объясняется их высокая чувствительность к фотоповреждению.

Система антиоксидантной защиты [16] включает в себя ферментные и не ферментные антиоксиданты. К первой группе относятся супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, каталаза, ко второй — аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, ретинол, каротиноиды. В условиях покоя 95-97% объема клетки занимают редуцированные формы антиоксидантов.

СОД играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом. В человеческом организме присутствуют несколько типов СОД, два из которых содержат атомы меди и цинка, то есть микроэлементы, которые относятся к числу незаменимых для организма.

Глутатионпероксидаза — ключевой фермент, защищающий мембраны от окислительного повреждения, катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды, а структурно представляет собой селеносодержащий гликопротеин.

Аскорбиновая кислота — наиболее изученный и мощный антиоксидант цитоплазмы и митохондрий клетки. В норме 90% ее общего объема существует в форме аскорбата, который принимает участие в инактивации супероксида, гидроксилрадикала и синглетного кислорода, а также в восстановлении окисленного витамина Е [17].

Обязательный компонент биологических мембран, в частности, мембран фоторецепторов и ПЭ — жирорастворимый витамин Е, обладающий наибольшей антиоксидантной активностью среди разновидностей токоферола. Он предотвращает аутоокисление ПНЖК, связывает и инактивирует синглетный кислород.

Многие исследования посвящены изучению взаимосвязи между антиоксидантным статусом и риском развития ВМД. Так, согласно данным исследования AREDS, прием высоких доз специфической антиоксидантной добавки, содержащей аскорбиновую кислоту (500 мг), витамин Е (400 МЕ), *b* — каротин (15 мг) в сочетании с высокой дозой цинка (80 мг в виде оксида цинка) и 2 мг

меди в виде оксида меди, сопровождался 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД, а риск потери остроты зрения на 3 и более строчек снизился на 19% [8, 17, 18].

Среди соединений, способных защитить сетчатку от окислительного стресса и развития ВМД, особую роль отводят каротиноидам, которые в организме не синтезируются, а их поступление напрямую связано с питанием. В сетчатку транспортируются только лютеин и зеаксантин, где они формируют «желтый» макулярный пигмент или макулярный ксантофилл. В желтом пятне сетчатки сконцентрировано до 70% лютеина и зеаксантина от их общего содержания в глазу. В меньших концентрациях они содержатся в сосудистой оболочке глаза, хрусталике и цилиарном теле.

По данным гистологического исследования макулярные пигменты расположены в слое аксонов фоторецепторов и в меньших концентрациях обнаружены в наружном сегменте фоторецепторов [19].

В результате, свет, прежде чем попадает на светочувствительный наружный сегмент фоторецепторов, сначала проходит через желтый пигмент. Лютеин и зеаксантин, входящие в состав и сетчатки, и хрусталика, экранируют синий свет от центральной зоны сетчатки. Кроме того, они способны поглощать голубой свет и подавлять образование свободных радикалов, предотвращая световое разрушение ПНЖК.

Количество лютеина и зеаксантина в желтом пятне



определяет плотность макулярного пигмента. Большинство исследователей [13, 20, 21] оптическую плотность макулярного пигмента (ОПМП) рассматривает как показатель риска развития ВМД. Bone R. с соавт. [20] выявили, что уровень лютеина и зеаксантина в сетчатке у лиц с ВМД примерно на 30% ниже, чем у здоровых лиц, а регулярный прием каротиноидов сопряжен с линейным ростом ОПМП. Этими же авторами было установлено, что регулярный прием каротиноидов сопряжен с линейным ростом ОПМП, который с 40-50 дня достигает максимально возможного индивидуального стабильного уровня. Причем, биодоступность свободной формы лютеина, как обнаружил Norkus E.P. с соавт. [11], на 20%

выше по сравнению с эфиром лютеина.

В мультицентровом исследовании Eye Disease Case-Control study, включавшем 356 лиц с ВМД [22], была обнаружена статистически значимая зависимость между приемом пищевого лютеина, а также зеаксантина и риском развития поздних стадий ВМД. По их мнению, прием 6 мг лютеина в день снижает риск ВМД на 57%. Схожие данные получены и в других исследованиях [23-25].

Длительное время считалось, что к важным из изученных веществ, нехватка которых способствует формированию дистрофических изменений макулы, помимо каротиноидов, относятся омега-3 жирные кислоты (ЖК), а именно, докозагексаеновая кислота (ДГК), которая участвует в качестве ключевого компонента в превращении зрительного пигмента родопсина и необходима для генерации импульса зрительного нерва. Положительный эффект потребления при ВМД омега-3 ПНЖК, которые присутствуют в большей степени в жирных сортах рыбы, был продемонстрирован в клинических исследованиях [26, 27].

Однако недавно завершённое мультицентровое, рандомизированное клиническое исследование AREDS2 продемонстрировало отсутствие профилактического эффекта при ВМД от назначения пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК [28]. Возможным объяснением данного результата может быть как действительное отсутствие терапевтического эффекта, так и не уточненное исследователями влияние других факторов (особенности диеты, биологическая доступность пищевых добавок и др.). С учетом приведенных выше результатов эпидемиологических исследований имеются основания рекомендовать пациентам старшей возрастной группы дополнить недельный пищевой рацион 1-2 кратным приемом рыбы.

В борьбе с ВМД важную роль играют профилактика и ранняя диагностика заболевания. Экспертный совет ВОЗ с целью профилактики рекомендует дополнительный прием лютеина не менее 6,0 мг, зеаксантина — 0,5 мг. Важно получение достаточного количества микроэлементов, в первую очередь, таких, как цинк — не менее 5 мг, селен не менее 20 мг в день.

При «сухой» форме ВМД лечебные мероприятия направлены на профилактику формирования друз, пигментных миграций и атрофических фокусов.

В настоящее время медикаментозное лечение глаукомы проводят по трем основным направлениям:

- терапия, направленная на снижение ВГД;
- терапия, способствующая улучшению кровоснабжения внутренних оболочек глаза и внутриглазной части зрительного нерва;
- терапия, направленная на нормализацию обменных процессов (метаболизма) в тканях глаза с целью воздействия на дистрофические процессы, характерные для глаукомы (нейропротективная терапия) [3].

Как справедливо отмечал Т. Yamamoto еще в 2001 г.,



# ЗРЕНИЕ ПОД ЗАЩИТОЙ!

1

Замедляет процесс старения глаз

2

Положительно влияет на функцию зрения

3

Защищает глаза от вредного воздействия окружающей среды



**СуперОптик** — оптимальная комплексная защита зрения благодаря высокому содержанию лютеина



**акрихин**

Люди заботятся о Людях

всего  
1 капсула  
в день



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

нейропротективная терапия глаукомы в ближайшее время станет основополагающей в лечении этого тяжелого заболевания [29].

Традиционно в схемы лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН) входят витамины группы В. Как средство метаболической терапии, они стимулируют адаптационно-компенсаторные механизмы, ослабляют выраженность различных патологических процессов, таких как гипоксия, перекисное окисление липидов и др. [1, 2, 3]. Очень важны для офтальмологов нейротрофическое, антиоксидантное, регенеративное действие витаминов группы В, а также участие их во всех видах обмена, синтезе миелина, и другие эффекты, обосновывающие целесообразность применения витаминов группы В в лечении заболеваний зрительного нерва [3].

В настоящее время в РФ зарегистрированы различ-

ные витаминно-минеральные комплексы, которые различаются по своему составу, дозировкам и схемам приема. Одним из подобных БАДов является СуперОптик. Его преимущество состоит в увеличенном содержании свободного лютеина (10 мг), зеаксантина (500 мкг). Кроме того, в состав препарата входят мощные антиоксиданты — витамины Е и С, микроэлементы цинк и медь, которые также важны для обеспечения здоровья глаз. Кроме того, СуперОптик выгодно отличается от других аналогичных препаратов входящим в него сбалансированным комплексом витаминов группы В.

«СуперОптик» может быть рекомендован как для профилактики, так и для лечения ВМД в составе комплексной терапии, а также в нейропротективной терапии глаукомы.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kugoyeva E.E., Podgornaya N.N., Sherstneva L.V., Petrov S.Y., Cherkashina A.V. [Evaluation of eye hemodynamics and somatic status in patients with primary open-angle glaucoma]. *Izuchenie gemodinamiki glaza i obshhesomaticheskogo statusa bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoy. [Annals of ophthalmology]. Vestnik Oftalmology 2000; 4: 26-28. (in Russ.)*
2. Shmyreva V.F., Petrov S.Ju., Makarova A.S. [Causes of long-term efficacy decrease of antiglaucoma interventions and possibilities of its improvement]. *Prichiny snizheniya otdalenoj gipotenzivnoj jeffektivnosti antiglaukomatoznyh operacij i vozmozhnosti ee povysheniya. [Glaucoma]. Glaukoma. 2010; 126 (2): 43-49. (in Russ.)*
3. Kuryшева N.I. [Optical neuropathy in patients with glaucoma]. *Glaukonnaja opticheskaja nejropatija. Moscow. 2006. 135p. (in Russ.)*
4. Bressler N.M., Silva J.C., Bressler S.B. et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina 2005; 25: 130-42.*
5. Hyun H.J., Sohn J.H., Ha D.W. et al. Depletion of intracellular zinc and copper with TPEN results in apoptosis of cultured human retinal pigment epithelial cells// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42 (2): 460-465.*
6. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C. et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol. 2001;119 (9):1354-9.*
7. Ostrovskij M.A. [Clinical physiology of vision]. *Klinicheskaja fiziologija zrenija. Moscow, 2002. 39 pp. (in Russ.)*
8. The 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: 1417-1436.*
9. Beatty S., Koh H-H, Henson D., Bouston M. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol. 2000; 45:115-134.*
10. Gottsch J. D., Bynoe L.A., Harlan J.B. et al. Light-induced deposits in Bruch's membrane of protoporphyrin mice. *Arch. Ophthalmol. 1993;111:126-129.*
11. Norkus E.P., Norkus K.L., Dharmarajan T.S. et al. Serum lutein response is greater from free lutein than from esterified lutein during 4 weeks of supplementation in healthy adults. *Am Coll Nutr. 2010;29:575-85.*
12. Vinderling J.R., Dielemans I., Bots M.L. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *The Rotterdam Study. Am.J. Opid. 1995;142 (4):404-409.*
13. Delcourt C, Carriere I, Delage M, et al, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:2329-2335.*
14. Kiseleva T.N., Polunin G.S., Budzinskaja M.V., Lagutina Ju.M., Vorob'eva M. V. [Modern approaches to treatment and prevention of macular degeneration]. *Sovremennye podhody k lecheniju i profilaktike vozrastnoj makuljarnoj degeneracii. [Russian Medical Journal]. Russkij medicinskij zhurnal 2007; 2:78-79. (in Russ.)*
15. Wang X., Yin W., Dong X. et al. Experimental high IOP model and hypertension-induced lipid hyperoxygen reaction. *Chinese-Ophthalmic-Res. 2004; 22:620-622.*
16. Zeimer M., Hense H.W., Heimes B. et al. The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co-antioxidants. *The LUNA Study/Ophthalmology. 2009; 106:29-36.*
17. Smirnoff N. Ascorbic acid: metabolism and functions of a multi-faceted molecule. *Current Opinion in Plant Biology 2000;3: 229-235.*
18. Moeller S.M., Parekh N., Tinker L. et al. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol. 2006; 124:1151-1162.*
19. Beatty S., Koh H-H, Henson D., Bouston M. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol. 2000; 45:115-134.*
20. Bone R.A., Landrum J.T., Mayne S.T. et al. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 235-240.*
21. Delcourt C, Carriere I, Delage M, et al, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:2329-2335.*
22. Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D. Dietary carotenoids, vitamin A, C and E and advanced age-related macular degeneration: Eye Disease case-Control Study Group. *JAMA 1994; 272: 1413-1420.*
23. Richer S., Stiles W., Statkute L. et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry 2004; 75 (4): 216-30.*
24. Tan J.S., Wang J.J., Flood V., et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology. 2008; 115:334-341.*
25. Zeimer M., Hense H.W., Heimes B. et al. The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co-antioxidants. *The LUNA Study/Ophthalmology. 2009; 106:29-36.*
26. SanGiovanni J. P., Agron E., Clemons T.E. et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol. 2009; 127 (1): 110-112.*
27. SanGiovanni J. P., Chew E.Y., Agron E. et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol. 2008; 126 (9): 1274-1279.*
28. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA 2013;19: 2005-2015.*
29. Yamamoto T. The dawn of neuroprotective therapy for glaucoma optic neuropathy. *Nippon Ganka Zasshi. 2001;105:866-883.*