

К вопросу о состоянии сетчатки при сочетанной патологии глазного дна под влиянием антиоксидантов, ангиопротекторов, ВИТАМИНОВ

И.В. Воробьева, А.А. Дементьева, А. Дгебуадзе

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Вопросы лечения сочетанной патологии глазного дна при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации (ВМД) остаются крайне важными, особенно на ранних и доклинических стадиях, для сохранения зрительных функций. Подходы к выбору метода лечения ВМД известны: при ранних стадиях заболевания применяют различные комплексы, содержащие антиоксиданты, витамины, микроэлементы. В доступной мировой научной литературе широко изучается вопрос о возможном положительном влиянии на сетчатку при сахарном диабете этих же комплексов у пациентов как с диабетической ретинопатией, так и с сочетанной патологией глазного дна. Проведены крупномасштабные исследования с применением комплексов, в состав которых входят лютеин, зеаксантин, троксерутин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, витамины группы В, фолиевая кислота, витамины С, Е и цинк. Доказана возможность применения этих комплексов у пациентов с сочетанной патологией глазного дна. В доступной мировой литературе изучают действие комплексов при двух заболеваниях на клеточном и молекулярном уровне. Проводятся экспериментальные исследования на животных. В связи с социальной значимостью двух заболеваний (диабетической ретинопатии, ВМД) проведен обзор литературы.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, лютеин, зеаксантин, троксерутин, витамины группы В, С, Е, фолиевая кислота, цинк.

Для цитирования: Воробьева И.В., Дементьева А.А., Дгебуадзе А. К вопросу о состоянии сетчатки при сочетанной патологии глазного дна под влиянием антиоксидантов, ангиопротекторов, витаминов. Клиническая офтальмология. 2020;20(2):104–109. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-104-109.

The effects of antioxidants, angioprotective agents, and vitamins on retina in complex retinal diseases

I.V. Vorob'eva, A.A. Dement'eva, A. Dgebuadze

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Treatment for complex retinal diseases in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration (AMD) is still of crucial importance, in particular, in their early and preclinical stages to prevent vision loss. The approaches to treatment choice for AMD are well-known, i.e., various supplements containing antioxidants, vitamins, and microelements are prescribed at early stages. Available global published data highlight potentially beneficial effects of these supplements on the retina both in diabetic retinopathy and complex retinal diseases. Large-scale studies on supplements containing lutein, zeaxanthin, troxerutin, omega-3 polyunsaturated fatty acids, B vitamins, folic acid, vitamins E and C, and zinc were performed. It was demonstrated that these supplements can be used in complex retinal diseases. The mechanisms of action of these supplements at the cellular and molecular levels in two conditions are investigated worldwide. Ongoing animal researches will provide more information. This review was performed in the light of social importance of these retinal diseases (i.e., diabetic retinopathy and AMD).

Keywords: diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, lutein, zeaxanthin, troxerutin, vitamins B, vitamin C, vitamin E, folic acid, zinc.

For citation: Vorob'eva I.V., Dement'eva A.A., Dgebuadze A. The effects of antioxidants, angioprotective agents, and vitamins on retina in complex retinal diseases. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(2):104–109. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-104-109.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — дегенеративное заболевание желтого пятна, часто приводящее к прогрессирующей потере зрения.

В период с 1992 по 2005 г. в 11 клинических центрах США проводилось исследование AREDS (Age Related Eye Disease Study). Его целью являлась оценка влияния доба-

вок, содержащих высокие дозы витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, а также бета-каротина и др. на прогрессирование ВМД и остроту зрения (ОЗ) у пациентов. В результате доказано, что прием пациентами формулы AREDS в течение 10 лет сопровождался 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД, а риск снижения ОЗ на 3 и более строчек уменьшился на 19%. После анализа

результатов AREDS был спланирован и проведен второй этап исследования. Одной из целей AREDS 2 (2006–2012 гг.) было изучение влияния комбинации лютеин/зеаксантин в сочетании с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) на прогрессирование поздних стадий ВМД. Исследование проходило в 82 клинических центрах с участием 4203 пациентов с имеющимся риском прогрессирования или развития поздней стадии ВМД. При назначении омега-3 ПНЖК профилактический эффект при ВМД не был установлен. Прием лютеина/зеаксантина снижал риск неоваскуляризации на 11%, развитие поздних стадий ВМД — на 10%. В сравнении с результатами AREDS при замене бета-каротина в формуле AREDS на лютеин + зеаксантин наблюдалось дополнительное снижение риска развития поздних стадий ВМД — до 30%. Основной причиной замены бета-каротина на лютеин + зеаксантин была безопасность, т. к. было отмечено увеличение риска развития рака у курильщиков при приеме бета-каротина в дозировке 15 мг. Также было предложено снизить дозу цинка с 80 мг до 25 мг, т. к. 25 мг — это максимально возможный уровень абсорбции цинка за сутки [1].

Вопросы поражения макулы при диабетической ретинопатии (ДР) и ВМД настолько важны, что исследования продолжают до настоящего времени.

В 2010 г. V.C. Lima et al. [2] исследовали корреляцию плотности макулярного пигмента (МП) с уровнями гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и липидов в сыворотке крови. В результате исследования авторы отметили, что у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с или без ДР уменьшена плотность МП по сравнению с таковой у пациентов без СД. Кроме того, наблюдалась значительная обратная корреляция между уровнями МП и HbA1C.

M.J. Assel et al. (2018 г.) пришли к выводу, что полиморфизмы гена фактора комплемента H (CFH) и гена возрастной макулопатии 2 (ARMS2) не предсказывают реакцию на антиоксиданты и цинк при ВМД [3]. В 2017 г. выявлено антиоксидантное, противовоспалительное и ангиоогенное влияние пероральных добавок, в т. ч. включающих лютеин и цинк [4]. В 2018 г. E.K. Kim et al. проанализировали взаимосвязь между приемом антиоксидантов, каротиноидов, овощей, фруктов при курении и при здоровом образе жизни и пришли к заключению о профилактическом антиоксидантном влиянии в отношении ВМД при употреблении большого количества овощей и фруктов [5]. X.M. Gong et al. (2017 г.) исследовали ретикулярный пигментный эпителий (РПЭ) и показали защитное воздействие лютеина на эпителиальные клетки сетчатки при оксидантном стрессе [6]. R. Power et al. (2018 г.) выявили, что у пациентов с изначально низким уровнем МП в сетчатке дополнительный прием каротиноидов улучшает память [7]. S.Y. Sarialtin (2018 г.) представил обзор о роли макулярных ксантофилов при ВМД, ДР и других глазных заболеваниях, объединяющий данные об их антиоксидантном и защитном потенциале в отношении дегенеративных изменений сетчатки [8].

При ДР и ВМД в течение многих лет продолжает активно изучаться влияние лютеина, зеаксантина, ангиопротекторов, витаминов и микроэлементов в качестве потенциального системного метода лечения ранних стадий ДР и ВМД. Это нашло отражение в приказах Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при

диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке» [9] и от 24 декабря 2012 г. № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации» [10].

Для оценки состояния сетчатки при развитии патологии проводится определение светочувствительности макулы с помощью фундусмикроскопии [11–14], прижизненная оценка морфологии сетчатки по результатам оптической когерентной томографии (ОКТ), а также сопоставление данных светочувствительности сетчатки и ее морфологической структуры [15].

В зависимости от показаний и стадии развития ДР и ВМД применяют лазерную коагуляцию сетчатки [16–18] или консервативное лечение, при необходимости комбинируя его с лазерным лечением, анти-VEGF-терапией, хирургическим лечением, что позволяет длительно стабилизировать и сохранять клинко-морфологическое состояние сетчатки, отсрочить или не допустить развитие более тяжелых стадий заболевания [19–23].

РОЛЬ ЛЮТЕИНА И ЗЕАКСАНТИНА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ДНА

В доступной научной литературе возрос интерес к лечению антиоксидантами, ангиопротекторами, витаминами, микроэлементами при сочетанной патологии. Лютеин относится к семейству каротиноидов ксантофиллов, которые синтезируются в темно-зеленых листовых растениях. Очищенная кристаллическая форма лютеина признана безопасной для добавления в пищу и напитки. Лютеин абсорбируется с жиром в желудочно-кишечном тракте и транспортируется посредством липопротеином. В фовеа человека лютеин обнаруживается в меньших количествах по сравнению с зеаксантином — в соотношении примерно 1:2. Общая оптическая плотность МП для обоих каротиноидов на периферии уменьшается в 100 раз по сравнению с фовеальной областью.

M.R. Biswal et al. в 2019 г. [24] отметили, что «сухая» форма ВМД (географическая атрофия) характеризуется потерей РПЭ, фоторецепторов и МП. Экспериментальные исследования на мышах показали влияние окислительного стресса на функцию митохондрий. Так, делеция гена митохондриальной марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) приводит к повышенному окислительному стрессу в сетчатке, вызывает изменения в РПЭ и мембране Бруха. Это исследование подтвердило гипотезу о том, что добавление в пищу зеаксантина уменьшает окислительный стресс и сохраняет структуру и функцию РПЭ у этих мышей. После 1 мес. приема пищи, обогащенной зеаксантином, его уровень был в 5 раз выше в сетчатке, РПЭ, сосудистой оболочке и в 12 раз выше в печени, чем в контрольной группе мышей с обычным рационом. Авторы пришли к выводу, что ежедневные добавки зеаксантина защищали клетки РПЭ от митохондриального окислительного стресса, связанного с дефицитом MnSOD.

P.C. Zhang et al. в 2017 г. также изучали влияние приема лютеина на зрительные функции при непролиферативной ДР. Одна группа пациентов получала 10 мг лютеина, другая — плацебо. В результате исследования у пациентов первой группы повысились ОЗ и контрастная чувствительность, что позволило использовать лютеин в качестве дополнительной терапии для предотвращения потери зрения у пациентов с СД [25].

P. Allen et al. (2019 г.) исследовали потенциал многочленов Зернике (ЗР) для характеристики уровня и распределения МП, а также возможность их использования для анализа влияния возраста и ВМД на модели МП. С помощью карты, полученной с использованием ЗР, МП можно классифицировать в соответствии с возрастом и состоянием заболевания, определять высоты пика распределения МП, неравномерность рисунка, радиальную асимметрию в качестве важных признаков [26].

I.N. Hong в 2020 г., определяя оптическую плотность МП при ВМД, пришел к выводу, что оптическая плотность значительно снижается с увеличением возраста в общей популяции. Высокие уровни лютеина и зеаксантина в сыворотке были связаны со сниженным риском развития ВМД, что обосновывает необходимость приема каротиноидов [27].

T.J. Heesterbeek et al. (2020 г.) считают более важным для прогнозирования прогрессирования ВМД демографические, экологические, генетические и молекулярные факторы риска. Многообещающими факторами снижения молекулярного риска являются холестерин липопротеинов высокой плотности, докозагексаеновая кислота (ДГК), эйкозапентаеновая кислота, зеаксантин и лютеин [28].

У больных СД уровень лютеина и зеаксантина в плазме крови значительно ниже, чем у здоровых людей, что может быть объяснено негативным влиянием гипергликемии на их абсорбцию, кроме того, длительная гипергликемия приводит к нарушению локальной микроциркуляции сетчатки и, соответственно, сниженной аккумуляции веществ. Однако повышение концентрации лютеина и зеаксантина в крови приводит к повышению их плотности в сетчатке, что, в свою очередь, теоретически может усилить проведение сигнала и улучшить зрение [29].

Сочетанной патологии глазного дна при ДР и ВМД уделяли внимание многие ученые. Так, в 2014 г. R. Gangwani et al. представили анализ случайно выявленных ВМД во время скрининга пациентов с ДР. Проспективное исследование включало 2003 пациентов с СД, которые прошли фотографический скрининг на ДР. В результате скрининга больных с диабетом ДР выявлена в 24,7% случаев. Ранняя ВМД составила 17,9%, а поздняя — 0,1%. Каротиноиды при непролиферативной ДР могут уменьшить проницаемость сосудов, обеспечить более адекватное кровоснабжение и снизить риск образования макулярного отека. Таким образом, применение лютеина и зеаксантина перорально в течение 3 мес. способно повысить ОЗ и контрастную чувствительность, уменьшить макулярный отек [30].

В 2013 г. K. Koushan et al. отметили, что ДР на животных моделях может быть индуцирована с помощью стрептозотоцина — соединения, которое разрушает панкреатические инсулин-продуцирующие β -клетки. Мыши с СД показывают значительное снижение массы тела и значительное повышение уровня глюкозы в крови. Как следствие, ганглиозные клетки сетчатки и амакринные клетки во внутреннем ядерном слое подвергаются апоптозу на этой модели на животных. Результаты показывают, что лютеин предотвращает образование активных форм кислорода у мышей и крыс с СД. Антиоксидантные свойства лютеина, вероятно, объясняют его защитную функцию при ДР [31].

В 2018 г. Y. Karakurt et al. в экспериментальных исследованиях стремились определить биохимические

и гистопатологические эффекты лютеина в отношении цисплатин-индуцированного окислительного повреждения сетчатки у крыс. В гистопатологических анализах оценены: общая толщина сетчатки, РПЭ, фоторецепторный слой, внешний ядерный слой, внешний плексиформный слой, внутренний ядерный слой, внутренний плексиформный слой и слой ганглиозных клеток. В гистопатологических анализах повреждение сетчатки, вызванное цисплатином, включало атрофию и дезорганизацию наружного сегмента, дегенерацию и отделение РПЭ и фоторецепторного слоя от сосудистой оболочки, дегенерацию и отек внутреннего ядерного слоя и внутреннего плексиформного слоя, полную дегенерацию слоя ганглиозных клеток. Было установлено, что вызванное цисплатином повреждение сетчатки было в значительной мере предотвращено при приеме лютеина 0,5 мг по гистопатологическим оценкам. Авторы пришли к выводу о том, что применение лютеина было эффективным в профилактике цисплатин-индуцированного повреждения сетчатки за счет антиоксидантного и противовоспалительного действия лютеина [32].

Роль троксерутина при сочетанной патологии глазного дна

Особое внимание на протяжении многих лет, по данным литературы, уделяют влиянию троксерутина на сетчатку и при ВМД, и при ДР.

Известно, что троксерутин является ангиопротектором, флавоноидом, корректором микроциркуляции и показан при ДР и ретинальных сосудистых изменениях. Обладает Р-витаминной активностью. Нормализует проницаемость стенок капилляров, повышает их тонус. Увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови. Снижает экссудативное воспаление в сосудистой стенке, ограничивает адгезию к ее поверхности тромбоцитов. Защищает клетки от повреждения свободными радикалами и уменьшает проницаемость, ломкость капилляров глазного дна.

Так, еще в 1985 г. в университетской глазной клинике Гейдельберга G. Gallasch et al. изучали эффективность перорального приема троксерутина у пациентов с ДР и артериосклеротической ретинопатией, определяли его в крови в определенных условиях [33].

В 1996 г. С. Archimowicz в исследовании описал влияние экстракта рускуса, троксерутина у пациентов с непролиферативной ДР на офтальмологические и биохимические показатели. Регрессия изменений на глазном дне продемонстрирована у 27,8% пациентов, получавших лечение троксерутином [34].

Н.К. Chung et al. в 2005 г. исследовали сосудистые изменения, связанные с ранней ДР, которые включают формирование микроаневризм, дилатацию сосудов, экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Моделью для эксперимента были крысы с СД, индуцированным стрептозотоцином, получавшие антиоксиданты: троксерутин, *Vaccinium myrtillus* (черника обыкновенная) и добезилат кальция. За развитием и прогрессированием ретинопатии наблюдали по фотографиям глазного дна. Доказано, что окислительный стресс вовлечен в активацию VEGF сетчатки во время ранней стадии диабета. Троксирутин обладает эффективными антиоксидантными свойствами. Следовательно, троксерутин может быть полезным средством для лечения ДР [35].

Многочисленные исследования были направлены на изучение эффектов троксерутина у крыс с СД, индуцированным стрептозотоцином.

Авторы отмечают положительные многофакторные механизмы действия троксерутина: повышение активности тканевой антиоксидантной системы и снижение уровня перекисного окисления липидов [36], улучшение состояния сетчатки при ДР [35], противовоспалительное действие [37], улучшение обучения и памяти с замедлением развития диабетической когнитивной дисфункции [38], усиление глюконеогенеза в печени, борьбу с ожирением [39] и многие другие. Применение троксерутина совместно с витаминами С, Е, цинком оказывает благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, приводя к уменьшению проницаемости и ломкости капилляров глазного дна.

Роль омега-3 ПНЖК при сочетанной патологии глазного дна

Омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на течение ВМД, СД, а также его осложнений в виде ДР.

В 2018 г. M. Gonzalez-Herrero et al. изучили влияние добавки с высококонцентрированной ДГК (1050 мг/сут), поливитаминами и каротиноидами на функцию макулы при непролиферативной ДР. Исследовали функцию макулы (MAIA, CenterVue), максимально скорректированную ОЗ, структурные изменения сетчатки глаза (центральная толщина сетчатки), биохимические параметры (общая антиоксидантная способность плазмы, интерлейкин 6 в плазме). Параметры оценивались в начале исследования, через 45 и 90 дней приема добавок ДГК. Авторы отмечают, что на ранней стадии ДР добавление высоких доз ДГК в сочетании с поливитаминами и каротиноидами в течение 90 дней было связано со значительным улучшением функции желтого пятна, измеренной с помощью микропериметрии. Биохимические изменения подтверждают положительные эффекты ДГК [40].

В 2020 г. R.R. Robles-Rivera опубликовал обзор литературы, в котором показал, что в развитии ДР большую роль играют окислительный стресс, воспаление, апоптоз, нейродегенерация, усиленный ангиогенез, перекисное окисление липидов и стресс эндоплазматического ретикулума. Автор отмечает, что хотя специфическое лечение для ранних стадий ДР еще не разработано, нутрицевтики могут оказывать важное влияние на патологические звенья развития ДР. Их потребление приводило к снижению активных форм кислорода, воспалительных факторов, цитокинов и биомаркеров повреждения эндотелия как при монотерапии, так и при различных комбинациях [41].

Роль комбинации витаминов группы В, С, цинка при сочетанной патологии глазного дна

Витамины группы В и фолиевая кислота необходимы для протекания нормальных метаболических процессов в тканях и клетках глаза. У пациентов, страдающих СД 2 типа, часто наблюдается дефицит витаминов и минералов, что может усугублять развитие множества сосудистых осложнений, затрагивающих сердце, почки, глаза. В исследованиях было показано, что уровень

витаминов группы В в плазме крови был значительно ниже у пациентов с СД, чем у здоровых людей, в то время как их почечный клиренс был значительно выше, что позволило предположить причину в нарушении процессов реабсорбции [42].

Назначение комбинации витаминов группы В в течение 6 мес. привело к небольшому, но стойкому улучшению светочувствительности сетчатки, что, по мнению авторов, происходит вследствие стимулирования фоторецепторов витаминами группы В, а также к уменьшению толщины сетчатки за счет снижения проницаемости стенки сосудов [43]. Витамины В, С, Е и цинк, являясь естественными антиоксидантами, помогают снизить воздействие вредных факторов, способствуют укреплению сосудов глазного дна и позволяют сохранить зрение [44, 45].

Недостаток витаминов нарушает состояние не только сосудистой, но и нервной системы. У пожилых пациентов недостаток витамина В₁₂ встречается более чем в 40% случаев, что часто связано с неполноценным питанием и наличием хронических заболеваний ЖКТ. Прием метформина может привести к снижению концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови. Согласно данным исследований у пациентов с СД дефицит витамина В₁₂ встречается в 30–40% случаев (чаще на фоне приема метформина) [46].

Цианокобаламин обладает нейропротективной активностью и способен защищать нейрональные клетки, поглощая супероксид и тем самым предотвращая клеточную гибель. Хроническая недостаточность витамина В₁₂ ассоциирована с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и деменция, а также достоверно является причиной развития оптической нейропатии и потери зрения. Своевременное назначение витамина В₁₂ способно значительно улучшить состояние пациента, в т. ч. восстановить зрительные функции.

Однако причиной развития оптической нейропатии и оптического неврита может являться и недостаток витамина В₉ (фолиевая кислота) как в изолированном виде, так и в сочетании с недостатком других витаминов этой группы. Возникающие изменения также имеют системный эффект из-за повреждения и демиелинизации нервных волокон [47]. Назначение фолиевой кислоты внутрь улучшает состояние пациентов и может способствовать восстановлению зрения за счет активизации процессов дифференциации стволовых нейрональных клеток, пролиферации и миграции шванновских клеток и секреции факторов роста нейронов. Кроме того, был показан дозозависимый эффект витамина В₉ в активизации функций шванновских клеток с максимальным эффектом при дозировке 100 мг/л. При восстановлении нервных клеток и регенерации аксонов при поражении зрительного нерва отмечается повышение уровня цинка в амакриновых и глиальных клетках сетчатки, что свидетельствует о важной роли цинка в этих процессах. Также было показано, что интравитреальное введение цинка способствовало выживанию большего количества клеток [48]. Однако у пожилых людей уровень цинка в организме постепенно снижается, что особенно сильно отражается на пациентах, страдающих от возрастных изменений сетчатки. Прием высоких дозировок цинка внутрь способствовал повышению ОЗ у пациентов с ВМД, в то же время применение цинка в комплексе с антиоксидантами и витаминами позволило снизить дозу цинка без значительного ухудшения результата [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные и проанализированные современные литературные данные отражают целесообразность применения в комплексе и отдельно в случае сочетанной патологии глазного дна при непролиферативной ДР и ВМД ангиопротекторов, антиоксидантов, лютеина, зеаксантина, троксерутина, омега-3 ПНЖК, витаминов группы В, фолиевой кислоты, витаминов С, Е и цинка. Эффективность применения как отдельных компонентов, так и их сочетания доказана экспериментальными и клиническими мировыми исследованиями и при СД, и при ВМД.

Компоненты комплекса Визлеа, который содержит лютеин, зеаксантин, троксерутин, омега-3 ПНЖК, витамины группы В, фолиевую кислоту, витамины С, Е и цинк, могут быть полезны в отношении профилактики прогрессирования непролиферативной ДР и ВМД, поскольку позволяют длительно стабилизировать и сохранять клинко-морфологическое состояние сетчатки, отсрочить или не допустить развитие более тяжелых стадий ДР и ВМД, предотвратить развитие слепоты при сочетанной патологии глазного дна. Экспериментальные и клинические исследования доказывают положительные многофакторные механизмы действия компонентов Визлеа при СД: улучшение обучения и памяти, замедление развития диабетической когнитивной дисфункции, противовоспалительное действие, усиление глюконеогенеза в печени, снижение степени ожирения.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to LLC "Bausch Health" for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. 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;309(19):2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997.
- Lima V.C., Rosen R.B., Maia M. et al. Macular pigment optical density measured by Dual-Wavelength autofluorescence imaging in diabetic and Nondiabetic patients: A comparative Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(11):5840–5845. DOI: 10.1167/iovs.09–4695.
- Assel M.J., Li F., Wang Y. et al. Genetic Polymorphisms of CFH and ARMS2 Do Not Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-Related Macular Degeneration Independent Statistical Evaluations of Data from the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2018;125(3):391–397. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.008.
- Rinsky B., Hagbi-Levi S., Grunin M. et al. Characterizing the effect of supplements on the phenotype of cultured macrophages from patients with age-related macular degeneration. *Mol vis*. 2017;23:889–899. PMID: 29259394.
- Kim E.K., Kim H., Kwon O. et al. Associations between fruits, vegetables, vitamin A, beta-carotene and flavonol dietary intake, and age-related macular degeneration in elderly women in Korea: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(1):161–167. DOI: 10.1038/ejcn.2017.152.
- Gong X.M., Draper C.S., Allison G.S. et al. Effects of the Macular Carotenoid Lutein in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidant*. 2017;6(4):100. DOI: 10.3390/antiox6040100.
- Power R., Coen R.F., Beatty S. et al. Supplemental Retinal Carotenoids Enhance Memory in Healthy Individuals with Low Levels of Macular Pigment in A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of alzheimers disease*. 2018;61(3):947–961. DOI: 10.3233/JAD-170713.
- Sarialtin S.Y., Coban T. An Overview on the Role of Macular Xanthophylls in Ocular Diseases. *Records of natural products*. 2018;12(2):107–120. DOI: 10.25135/rnp.14.17.04.067.
- Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке». (Электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8374-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1492n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-retinopatii-i-diabeticheskoma-makulyarnom-oteke>. Дата обращения 04.03.2020.

[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 24, 2012 № 1492n «On the approval of the standard of primary health care for diabetic retinopathy and diabetic macular edema.» (Electronic resource). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8374-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1492n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-retinopatii-i-diabeticheskoma-makulyarnom-oteke>. Access date 04.03.2020 (in Russ.).

10. Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации». (Электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8831-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1520n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii>. Дата обращения 04.03.2020.

[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 24, 2012 No. 1520n «On the approval of the standard of primary health care for age-related macular degeneration». (Electronic resource). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8831-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1520n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii>. Access date 04.03.2020 (in Russ.).

11. Vadlapatla R.K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a potential target for intervention in ocular neovascular diseases. *Curr. Drug Targets*. 2013;14:919–935. DOI: 10.2174/1389450113149990015.

12. Wong E.N., Mackey D.A., Morgan W.H., Chen F.K. Inter-device comparison of retinal sensitivity measurements: the CenterVue MAIA and the Nidek MP-1. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(1):15–23. DOI: 10.1111/ceo.12629.

13. Midena E., Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2011;25(2):131–135. DOI: 10.1016/j.sjopt.2011.01.010.

14. Raman R., Nittala M., Gella L. et al. Retinal sensitivity over hard exudates in diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2015;10(2):160–164. DOI: 10.4103/2008–322x.163771.

15. Takamura Y., Tomomatsu T., Matsumura T. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(8):4741–4746. DOI: 10.1167/iovs.14–14682.

16. Praidou A., Androudi S., Brazitikos P. et al. Diabetic retinopathy treated with laser photocoagulation and the indirect effect on glycaemic control. *J Diabetes Res*. 2014;2014:158251. DOI: 10.1155/2014/158251.

17. Sin H.P., Liu D.T., Lam D.S. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(1):6–11. DOI: 10.1111/j.1755–3768.2011.02357.x.

18. Safi S.Z. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269. DOI: 10.1155/2014/801269.

19. Querques G., Rosenfeld P.J., Cavallero E. Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res*. 2014;52(3):107–115. DOI: 10.1159/000363187.

20. Zeimer M., Hense H.W., Heimes B. 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;116:29–36. DOI: 10.1007/s00347–008–1773–4.

21. Dawczynski J., Jentsch S., Schweitzer D. et al. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(12):2711–2723. DOI: 10.1007/s00417–013–2376–6.

22. Воробьева И.В. Современный подход к ранней диагностике и патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):60–67. DOI: 10.17116/oftalma2016132560–67.

[Vorob'eva I.V. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2016;132(5):60–67 (in Russ)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132560–67.

23. Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н. Анти-VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2019;4:238–244. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-4-238-244.

[Sergushev S.G., Khomyakova E.N. Anti-VEGF drugs in the treatment of patients with diabetic macular edema. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;4:238–244 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-4-238-244.

24. Biswal M.R., Justis, B.D., Han P. et al. Zeaxanthin supplementation prevents atrophy of the retinal pigment epithelium (RPE) in a mouse model of mitochondrial oxidative stress. *PLoS ONE*. 2018;13(9):1–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0203816.

25. Zhang P.C., Wu C.R., Wang Z.L. et al. Effect of lutein supplementation on visual function in nonproliferative diabetic retinopathy. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2017;26(3):406–411. DOI: 10.6133/apjcn.032016.13.

26. Allen P., Calcagni A., Robson A.G. et al. Investigating the potential of Zernike polynomials to characterise spatial distribution of macular pigment. *PLoS ONE*. 2019;14(5):1–19. DOI: 10.1371/journal.pone.0217265.

27. Hong I.H., Jung W.H., Lee J.H. et al. Macular pigment optical density in the Korean population: a cross sectional study. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(5): e30. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e30.

28. Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C. et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140–170. DOI: 10.1111/opo.12675.

29. Hu B.J., Hu Y.N., Lin S. et al. Application of Lutein and Zeaxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(3):303–306. DOI: 10.3980/j.issn.2222–3959.2011.03.19.

30. Gangwani R., Lai W.W., Sum R. et al. The incidental findings of age-related macular degeneration during diabetic retinopathy screening. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2014;252(5):723–729. DOI: 10.1007/s00417-013-2530-1.
31. Koushan K., Rusovici R., Li W.H. et al. The Role of Lutein in Eye-Related Disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1823–1839. DOI: org/10.3390/nu5051823.
32. Karakurt Y., Ucak T., Tasli G. et al. The Effects of Lutein on Cisplatin Induced Retinal Injury: an Experimental Study, *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2018;1–6. DOI: 10.1080/15569527.2018.1482494.
33. Gallasch G., Dorfer C., Schmit T. et al. Efficacy of orally-administered troxerutin on flow properties of human-blood under defined conditions — a double-blind-study in patients with diabetic and arteriosclerotic retinopathy. *Klinische monatsblätter für augenheilkunde*. 1985;187(1):30–35. DOI: 10.1055/s-2008-1050983.
34. Archimowicz C., Adamek B., Drozdziak M. et al. Clinical effect of buckwheat herb, *Ruscus* extract and troxerutin on retinopathy and lipids in diabetic patients. *Phytotherapy research*. 1996;10(8):659–662. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1573(199612)10:8<659::AID-PTR930>3.0.CO;2-U.
35. Chung H.K., Choi S.M., Ahn B.O. et al. Efficacy of troxerutin on streptozotocin-induced rat model in the early stage of diabetic retinopathy. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(10):573–580. DOI: 10.1055/s-0031-1296907.
36. Badalzadeh R., Layeghzadeh N., Alihemmati A. et al. Beneficial effect of troxerutin on diabetes-induced vascular damages in rat aorta: Histopathological alterations and antioxidation mechanism. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;13(2):1–8. DOI: 10.5812/ijem.25969.
37. Najafi M., Noroozi E., Javadi A. et al. Anti-arrhythmogenic and anti-inflammatory effects of troxerutin in ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium. *Biomedicine*. 2018;102:385–391. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.047.
38. Zhang S., Yuan L., Zhang L. et al. Prophylactic use of troxerutin can delay the development of diabetic cognitive dysfunction and improve the expression of Nrf2 in the hippocampus on STZ diabetic rats. *Behav Neurol*. 2018;2018:8678539. DOI: 10.1155/2018/8678539.
39. Zhang Z.F., Wang X., Zheng G.H. et al. Troxerutin attenuates enhancement of hepatic gluconeogenesis by inhibiting nod activation-mediated inflammation in high-fat diet-treated mice. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):pii: E31. DOI: 10.3390/ijms18010031.
40. Gonzalez-Herrero M., Ruiz M., Roman F.J. et al. Supplementation with a highly concentrated docosahexaenoic acid plus xanthophyll carotenoid multivitamin in nonproliferative diabetic retinopathy: prospective controlled study of macular function by fundus microperimetry. *Clinical ophthalmology*. 2018;12:1011–1020. DOI: 10.2147/OPTH.S157635.
41. Robles-Rivera R.R., Castellanos-Gonzalez J.A., Olvera-Montano C. et al. Adjuvant therapies in diabetic retinopathy as an early approach to delay its progression: the importance of oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3096470. DOI: 10.1155/2020/3096470.
42. Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T. et al. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus. *Nutrition and Metabolic Insights*. 2016;9:85–92. DOI:10.4137/NMI.S40595.
43. Smolek M.K., Notaroberto N.F., Jaramillo A.G. Intervention with vitamins in patients with nonproliferative diabetic retinopathy: A pilot study. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:1451–1458. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)93601-6.
44. Chan W., Almasieh M., Catrinescu M.M. et al. Cobalamin-Associated Superoxide Scavenging in Neuronal Cells Is a Potential Mechanism for Vitamin B12-Deprivation Optic Neuropathy. *Am J Pathol*. 2018;188(1):160–172. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.032.
45. Santandrea E., Sani I., Morbioli G. et al. Optic nerve degeneration and reduced contrast sensitivity due to folic acid deficiency: A behavioral and electrophysiological study in rhesus monkeys. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(15):6045–6056. DOI: 10.1167/iovs.18-24822.
46. ArodaV.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al. Longterm Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/jc.2015-3754.
47. Kang W.B., Chen Y.J., Lu D.Y. et al. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor. *Neural Regen Res*. 2019;14(1):132–139. DOI: 10.4103/1673-5374.243718.
48. Li Y., Anderegg L., Yuki K. et al. Mobile zinc increases rapidly in the retina after optic nerve injury and regulates ganglion cell survival and optic nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):209–218. DOI: 10.1073/pnas.1616811114.
49. Pao P.J., Emri E., Abdurahman S.B. et al. The effects of zinc supplementation on primary human retinal pigment epithelium. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;49:184–191. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.028.
50. Kulik L., Maywald M., Kloubert V. et al. Zinc deficiency drives Th17 polarization and promotes loss of Treg cell function. *J Nutr Biochem*. 2019;63:11–18. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.011.

Сведения об авторах:

Воробьева Ирина Витальевна — д.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

Дементьева Анна Александровна — ординатор кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0003-1985-5984;

Дгебуадзе Ана — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-9518-0459.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Контактная информация: Воробьева Ирина Витальевна, e-mail: irina.docent2000@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.03.2020.

About the authors:

Irina V. Vorob'eva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-2707-8417;

Anna A. Dement'eva — MD, resident of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0003-1985-5984;

Ana Dgebuadze — MD, postgraduate student of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-9518-0459.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

Contact information: Irina V. Vorob'eva, e-mail: irina.docent2000@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.03.2020.