

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Брежнев А.Ю.¹, Андросова Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, e-mail: drbrezhnev@hotmail.com

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой возраст-ассоциированное прогрессирующее многофакторное заболевание, возникающее в результате сложных взаимодействий наследственных и средовых факторов. В патогенез ВМД вовлечены хроническое воспаление, нарушение системы комплемента, дефицит защитных механизмов и ряд других факторов. Многочисленными данными подтверждается роль оксидативного стресса как одного из основных компонентов многоступенчатого патогенеза заболевания, что было широко продемонстрировано исследованиями *in vitro* и *in vivo*. В обзоре литературы представлен анализ современных данных об этиологии и молекулярных механизмах развития ВМД, процессах оксидативного стресса на уровне сетчатки. Проанализированы количественные изменения метаболитов с антиоксидантными свойствами и повышение уровня окисленных белков или липидов при возникновении и развитии болезни. Накопленные данные позволяют использовать биомаркеры оксидативного стресса для ранней диагностики и динамического наблюдения за пациентами с ВМД и по-новому взглянуть на стратегию лечения с использованием антиоксидантных средств, а также на меры профилактики столь серьезного и социально значимого заболевания. Тем не менее, остаются без ответа многие вопросы, касающиеся вклада отдельных звеньев и элементов оксидативного стресса в возникновение и развитие заболевания, характеристик состояния системы антиоксидантной защиты на различных стадиях ВМД, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, оксидативный стресс, биомаркеры, антиоксидантные ферменты.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE ONSET AND PROGRESSION OF AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Brezhnev A.Yu¹, Androsova E.A.¹

¹FGBOU VO «Kursk State Medical University Ministry of Health of Russia», Kursk, e-mail: drbrezhnev@hotmail.com

Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive multifactorial disease arising from complex interactions of hereditary and environmental factors. AMD pathogenesis involved chronic inflammation, complement system disbalance, lack of protective mechanisms and a number of other factors. The role of oxidative stress as a major component of multistage pathogenesis of the disease has been widely demonstrated in *in vitro* and *in vivo* studies. This literature review provides an analysis of the current data on the etiology and molecular mechanisms of AMD development, processes of oxidative stress at the retinal level. Quantitative changes of metabolites with antioxidant properties and increased level of oxidized proteins or lipids in case of onset and development of the disease are analyzed. The accumulated data allows to use biomarkers of oxidative stress for early diagnosis and dynamic monitoring of patients with AMD and to look at the treatment strategy with antioxidant agents in a new way, as well as at measures of prevention of such serious and socially significant disease. Nevertheless, a significant number of questions remain unclear concerning the contribution of individual links and elements of oxidative stress to the onset and development of disease, characteristics of the antioxidant protection system status at various stages of AMD, which makes the relevance of further research in this area.

Keywords: age-related macular degeneration, oxidative stress, biomarkers, antioxidant enzymes.

Согласно современным представлениям, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой нейродегенеративное заболевание с поражением центральных отделов сетчатки, сопровождающееся прогрессирующей необратимой потерей зрительных функций. В основе патогенеза ВМД лежат характерные изменения хориокапилляров, пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и мембраны Бруха, конечным результатом которых является гибель

фоторецепторов с соответствующими функциональными нарушениями [1, 2, 3]. ВМД по праву считается социально значимой проблемой, занимая одно из лидирующих мест среди основных причин слепоты и слабовидения в мире [4, 5, 6]. Прогнозируемое количество новых пациентов с ранней и поздней стадиями заболевания составит к 2050 году 39,1 млн и 6,4 млн соответственно, что ляжет тяжелым бременем на системы здравоохранения во всем мире [7]. С позиций доказательной медицины в настоящее время результативное лечение возможно только при наличии неоваскулярной формы ВМД с использованием антиангиогенных препаратов (анти-VEGF терапия). Впрочем, и этот вид терапии не лишен недостатков, являясь инвазивным, дорогостоящим и имеющим ограниченную эффективность [8, 9]. Очевидно, что усилия научного сообщества должны быть направлены на профилактику и раннее выявление данной возраст-ассоциированной патологии сетчатки. Установление причинно-следственных связей и модифицируемых факторов риска ВМД имеет решающее значение для осуществления профилактических мероприятий. Целью настоящего исследования является анализ данных современной литературы, посвященных изучению оксидативного стресса как одного из ведущих факторов риска ВМД.

Современные представления о молекулярных механизмах развития ВМД

Многочисленные исследования позволили получить большой объем информации, касающейся патогенеза ВМД, являющейся многофакторным заболеванием с вовлечением как генетических, так и средовых факторов риска [10]. Не подвергается сомнению роль отягощенного семейного анамнеза [11]. В настоящее время зарегистрировано более 100 локусов, имеющих отношение к развитию ВМД, среди них как наиболее значимые упоминаются два основных, локализующихся на хромосомах 1q (CFH) и 10q (ARMS2/HTRA1) [12]. В качестве кандидатных называются гены, имеющие отношение к системе комплемента, метаболизму липидов, ангиогенезу, апоптозу, иммунному ответу, клеточной пролиферации и др. [13, 14, 15]. Среди негенетических факторов описываются курение, употребление алкоголя, ожирение, диета с высоким содержанием жиров, повышенное артериальное давление, дислипидемия, избыточная инсоляция и многие другие [15, 16, 17]. Впрочем, противоречивость получаемых в различных исследованиях и популяциях данных не позволяет создать стройную картину патогенеза заболевания и оценить конкретный вклад каждого из упомянутых компонентов.

Накопленные знания в области генетики, молекулярной биологии, гистохимии и патоморфологии дают возможность говорить о вовлеченности в патогенез ВМД оксидативного стресса (ОС), воспаления, системы комплемента, митохондриальной дисфункции, метаболизма липидов, ангиогенеза. Характер патологических изменений свидетельствует о наличии признаков хронического воспалительного процесса, включая не

только инфильтрацию макрофагами и изменения микроглии, но и наличие воспалительных компонентов, таких как факторы комплемента и провоспалительные цитокины/хемокины, в очаге поражения [18]. Ряд исследований указывают на повреждение митохондриальной ДНК как на важный компонент патогенеза ВМД. Потенциальные механизмы, ответственные за накопление подобных повреждений, включают в себя снижение активности антиоксидантных ферментов, регулируемых факторами транскрипции NFE2L2 и PGC-1 α , уменьшение белков, отвечающих за механизмы репарации митохондриальной ДНК [19].

Вовлеченность в патогенез ВМД нарушений липидного обмена подтверждается рядом корреляций: возрастающий уровень липопротеинов высокой плотности связан с повышенным риском заболевания, в то время как высокий уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности снижает вероятность развития ВМД [20]. Отмечено возрастание концентрации конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в структурах заднего отрезка глаза при ВМД, что может приводить к апоптозу фоторецепторов и клеток ПЭС [21]. В дополнение к вышеуказанным факторам, которые тесно связаны с возникновением и развитием ВМД, в современной литературе обсуждаются и другие, в частности аутофагия и нарушения гемодинамики [22, 23].

Таким образом, спектр молекулярных механизмов развития ВМД весьма широк и включает в себя элементы воспаления, митохондриальной дисфункции, нарушения ангиогенеза, патологию липидного обмена и гемодинамики. Степень их вовлеченности в процесс возникновения и прогрессирования заболевания, возможности использования в качестве критериев диагностики и прогнозирования патологического процесса, равно как и характер причинно-следственных связей, остаются предметом дискуссии. Однако наиболее изученным и тесно связанным с рядом вышеупомянутых элементов патогенеза ВМД является ОС [24].

Оксидативный стресс и ВМД

ОС проявляется дисбалансом между количеством и интенсивностью проявлений активных форм кислорода и азота, повреждающих компоненты клеток, и способностью биологической системы к детоксикации этих веществ для поддержания окислительного гомеостаза [25]. Не подвергается сомнению существенная роль ОС в возникновении и развитии целого ряда заболеваний органа зрения, в частности хронических увеитов, диабетической ретинопатии, различных клиничко-патогенетических форм глаукомы, катаракты и некоторых форм дистрофических поражений глаз [26].

Для исследования связи ОС с развитием ВМД были использованы различные модели *in vitro*, что позволило сформулировать гипотезу о его роли в качестве триггера каскада патогенетических реакций. Сетчатка глаза особенно чувствительна к старению и уязвима к

ОС, так как ее два компонента – пигментный эпителий и фоторецепторный слой – являются метаболически высокоактивными. В фоторецепторных клетках наблюдается высокая потребность в кислороде и питательных веществах, что обуславливает свойство сетчатки как одной из самых активно поглощающих кислород тканей в организме человека [27]. В условиях старения организма уровень окислительных процессов в макуле увеличивается, несмотря на то, что клетки сетчатки и пигментного эпителия богаты антиоксидантами, такими как витамины (А, С и Е) и каротиноиды. В конечном итоге повышенные уровни активных форм кислорода на фоне ослабленной антиоксидантной системы защиты наряду с активацией воспалительных процессов и комплекса иммунных реакций приводят к ОС, вызывая критический уровень повреждения, характеризующийся при ВМД преимущественным поражением фоторецепторов, ПЭС и слоя хориокапилляров [28].

Основными источниками активных форм кислорода при ВМД являются процессы ПОЛ докозагексаеновой кислоты – одного из основных компонентов фоторецепторных мембран; поглощение света липофусцином и другими фотосенсибилизаторами, присутствующими в сетчатке; фагоцитоз внешних сегментов фоторецепторов клетками ПЭС с последующим образованием перекиси водорода из NADPH-оксидазы в фагосомах; β -окисление жирных кислот в пероксисомах. Экзогенные факторы, такие как курение, употребление алкоголя, особенности питания, избыточная инсоляция, также могут индуцировать продукцию значительного количества активных форм кислорода [29].

В литературе упоминается целый ряд механизмов реализации ОС в сетчатке при ВМД. Так, возраст-ассоциированная фагоцитарная и метаболическая недостаточность клеток ПЭС приводит к его дисфункции и постепенному накоплению липофусциновых гранул. Кроме того, воздействие видимого и ультрафиолетового света и высокого уровня кислорода вызывает реакции окисления и способно изменить состав липофусцина, что, в свою очередь, приводит к генерации продуктов окисления и вызывает процессы окисления ДНК и клеточный апоптоз. Следовательно, нарушение метаболизма липидов способствует ОС в сетчатке, подтверждением чему служат результаты метаболомного анализа [30, 31]. Еще одним вариантом развития патологических процессов является окисление полиненасыщенных жирных кислот, присутствующих в клеточных мембранах фоторецепторов. Примером может служить обнаружение больших количеств окисленного фосфатидилхолина в наружных и внутренних сегментах фоторецепторных клеток, что в конечном итоге может приводить к их деградации [32].

Одной из неотъемлемых составляющих ОС при ВМД является митохондриальная дисфункция. С одной стороны, фоторецепторы и клетки ПЭС, которые весьма метаболически активны, состоят из постмитотических клеток, способных накапливать повреждения

митохондриальной ДНК [33]. С другой стороны, ОС вызывает ухудшение митохондрий в стареющих клетках ПЭС, проявляющееся изменениями в количестве, размере, плотности матрицы и целостности их мембраны. Этот процесс сопровождается митохондриальными мутациями [34]. Другие связанные с митохондриальной дисфункцией повреждения в процессе развития ВМД включают хронический митохондриальный окислительный стресс, приводящий к снижению уровня митохондриальной супероксиддисмутазы и, следовательно, к увеличению концентрации супероксид-аниона, укорочение и дезорганизацию фоторецепторов, дегенерацию клеток ПЭС, утолщение мембраны Бруха и, наконец, апоптотическую гибель клеток [35].

ОС вызывает нарушение регуляции аутофагии. Последняя является основным катаболическим процессом удаления из клеток поврежденных органелл, агрегированных белков и внутриклеточных патогенов. Nrf2 – редокс-чувствительный фактор транскрипции, регулирующий антиоксидантную защиту, оберегая клетки и ткани от различных токсинов, ОС и канцерогенов. При нарушении его функционирования происходит нарушение регуляции некоторых генов и белков антиоксидантной защиты, в частности гемоксигеназы 1 (HO-1), NAD(P)H-хинон-оксидоредуктазы (NQO1), глутатион S-трансферазы (GST), супероксиддисмутазы (SOD), глутатон-редуктазы и ферритина [36].

Еще одним из ранее упомянутых патогенетических механизмов развития ВМД, связанных с ОС, является воспаление. Продукты окисления способны вызывать низкоинтенсивный хронический воспалительный процесс. Активные формы кислорода вступают в реакцию с нуклеиновыми кислотами, белками и липидами, что индуцирует образование провоспалительных цитокинов и ангиогенных веществ (в частности, сосудистого фактора роста, VEGF) [37].

Процесс воспаления, стимулируемый системой комплемента и происходящий в мембране Бруха, приводит к развитию различных форм ВМД. Он связан не только с активацией микроглии в хориоиде, но и с появлением аутоантител и образованием иммунных комплексов в мембране Бруха, сопровождающимся инфильтрацией хориоидальными макрофагами, что и приводит к хориоидальной неоваскуляризации. Повышенная метаболическая активность сетчатки на фоне воспаления способствует увеличению потребления кислорода и вызывает гипоксию в ретинальных клетках. Хроническая гипоксия сетчатки может привести к гибели клеток и необратимым нарушениям зрительных функций, что имеет место при экссудативной форме ВМД [38].

Полученные к настоящему времени данные убедительно подтверждают роль ОС не только как одного из ведущих звеньев патогенеза заболевания, но и как интегрального компонента, неразрывно связанного с другими механизмами развития заболевания:

митохондриальной дисфункцией, аутофагией, воспалением. Реализация каскада патологических проявлений ОС у пациентов с ВМД связана не только с возрастающей интенсивностью окислительных процессов, но и с угнетением функции антиоксидантной системы (в том числе на фоне дефицита каротиноидов и витаминов А, С, Е).

Биомаркеры оксидативного стресса

Изменения концентрации ряда веществ, связанных с ОС, могут быть использованы в перспективе как потенциальные биомаркеры для диагностики возникновения и прогрессирования ВМД. Од8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОНdG) – модифицированный нуклеозид, являющийся одним из наиболее распространенных продуктов окисления и маркеров повреждения ДНК. Обнаружено повышение его уровня в водянистой влаге пациентов с неоваскулярной ВМД [39]. Еще одним маркером интенсивных окислительных процессов является выявление в сыворотке крови ряда токсичных соединений, например малондиальдегида, являющегося продуктом ПОЛ. Его концентрация у пациентов с ВМД (как сухой, так и влажной формы) оказалась выше, чем в группе сравнения [40]. При этом интенсивность ПОЛ возрастала по мере прогрессирования заболевания [41]. Другой маркер ПОЛ – F2-изопропан (F2-IsoPs) – считается важным индикатором окислительного повреждения как *in vitro*, так и в естественных условиях. Установлено, что повышение его концентрации в моче коррелирует с развитием заболевания [42].

Одним из потенциальных биомаркеров ВМД с точки зрения клинического применения является карбоксиэтилпиррол (КЭП). Протеомный анализ показал увеличение его концентрации в макулярных друзах. Иммуноцитохимический анализ продемонстрировал, что КЭП локализуется на наружных сегментах палочек и в клетках ПЭС человека, что позволяет рассматривать его как весьма многообещающий показатель патологических изменений при ВМД. Показано, что как уровни иммунореактивности КЭП, так и титры КЭП-аутоантител значительно повышены у таких пациентов. Сочетание же высокого уровня КЭП в плазме с полиморфизмами генов ARMS2, HTRA1, CFH или C3 в 2–3 раза увеличивает риск развития ВМД в сравнении с теми пациентами, которые имеют только мутантные аллели [43]. Для оценки интенсивности окислительных процессов нередко используется определение уровня карбонильных групп белков. Доступность исследования сывороточных белков позволяет использовать данный метод как маркер ОС в клинической практике. У пациентов с неоваскулярной формой ВМД отмечается статистически значимое повышение уровня карбонильных групп белков [44].

Показательным является изучение концентрации промежуточного продукта обмена метионина и цистеина – гомоцистеина, относящегося к группе неcodируемых непротеиногенных серосодержащих аминокислот. В его структуре имеется свободная

тиольная группа, обладающая высокой реакционной способностью, что позволяет ему активно вступать в окислительно-восстановительные реакции, в том числе в реакции аутоокисления и дисульфид-дитиольного обмена. В результате повышения уровней гомоцистеина усиливается ОС, нарушается эндотелиальная функция, повышается артериальное давление и возникают тромботические осложнения. Нарушение регуляции баланса гомоцистеина связано с целым рядом заболеваний, например с сосудистой дисфункцией, аутоиммунными заболеваниями и нейродегенеративными расстройствами. Повышенные уровни гомоцистеина в крови наблюдались как при неоваскулярной, так и при сухой формах ВМД в сравнении с контрольной группой. Кроме того, было отмечено повышение его содержания в стекловидном теле пациентов с влажной формой заболевания. Ряд исследований продемонстрировал более высокие уровни гомоцистеина при неоваскулярной ВМД по сравнению с сухой формой [45].

На основании многочисленных исследований сформулирована гипотеза о нарушениях компонентов антиоксидантной защиты у пациентов с ВМД, в первую очередь ферментов, некоторых витаминов и микроэлементов. Одной из основных защитных систем от бесконтрольного увеличения свободных радикалов и подавления окисления липидов является система глутатиона, которая включает в себя сам глутатион и ферменты, имеющие отношение к его метаболизму, например глутатионпероксидазу. У пациентов с ВМД были обнаружены более низкие уровни общего содержания тиола и глутатиона, а также глутатионпероксидазы в плазме крови по сравнению с контрольной группой [46]. Противоречивы данные об изменениях уровня еще одного фермента с антиоксидантными свойствами – супероксиддисмутазы (СОД). В некоторых работах показана повышенная активность СОД у пациентов с ВМД по сравнению с контрольной группой, в других было отмечено ее снижение. Упоминается о разнице в активности СОД у лиц с различными стадиями ВМД. Подобный диссонанс может объясняться повреждающим действием как высоких, так и низких уровней СОД. Высокие уровни ферментной активности приводят к более выраженному образованию H_2O_2 , в то время как низкий – к постоянному присутствию активных форм кислорода [47].

Важная роль в развитии ОС при ВМД отводится дефициту каротиноидов. Последние представляют собой природные органические пигменты, два из них – лютеин и зеаксантин – определяются в сетчатке. Они предотвращают окисление триглицеридов и холестерина и являются протекторами ПОЛ клеточных мембран. В нескольких исследованиях было обнаружено снижение уровней лютеина и зеаксантина у пациентов с ВМД, особенно в случаях экссудативной формы заболевания [48, 49].

Витамин С способствует активизации основных окислительных ферментов цитохрома P450 в печени, усиливая метаболизм и детоксикацию ксенобиотиков. Отмечено значительное

снижение концентрации витамина С в сыворотке крови и показателя суммарной антиоксидантной активности у пациентов с ВМД по сравнению с контролем [41]. Витамин Е предотвращает ПОЛ на уровне плазматической мембраны. Сообщается об обратной зависимости между уровнем сывороточного витамина Е и риском развития изучаемой патологии [49]. В ряде исследований показана корреляция нарушений уровня некоторых микроэлементов с антиоксидантными свойствами (таких как железо, медь, цинк, селен) и развитием ВМД, впрочем, уровень доказательности в настоящее время недостаточен для окончательных выводов [50].

Таким образом, описано большое число метаболитов, которые могут использоваться в качестве потенциальных биомаркеров ОС и для оценки степени его выраженности при ВМД (продукты ПОЛ, КЭП, антиоксидантные ферменты, каротиноиды и витамины). Однако спорадический характер исследований, а нередко и противоречивый характер получаемых результатов не позволяют в настоящее время полноценно интегрировать их в систему ранней диагностики и динамического наблюдения ВМД, требуется дополнительное изучение.

Заключение

ВМД представляет собой возраст-ассоциированное прогрессирующее многофакторное заболевание, возникающее в результате сложных взаимодействий наследственных и средовых факторов. В патогенез ВМД вовлечены хроническое воспаление, нарушение системы комплемента, дефицит защитных механизмов и ряд других факторов. Многочисленными данными подтверждается роль ОС как одного из основных компонентов многоступенчатого патогенеза заболевания, что было широко продемонстрировано исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Значительное число публикаций свидетельствует о снижении уровня антиоксидантов и повышении уровня окисленных белков или липидов. Накопленные данные позволяют использовать биомаркеры ОС для ранней диагностики и динамического наблюдения за пациентами с ВМД и по-новому взглянуть на стратегию лечения с использованием антиоксидантных средств, а также на меры профилактики этого социально значимого заболевания. Тем не менее, остаются без ответа многие вопросы, касающиеся вклада отдельных звеньев и элементов ОС в возникновение и развитие заболевания, характеристик состояния системы антиоксидантной защиты на различных стадиях ВМД, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Список литературы

1. Bellezza I. Oxidative stress in age-related macular degeneration: Nrf2 as therapeutic target // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1280. DOI: 10.3389/fphar.2018.01280.
2. Deng Y., Qiao, L., Du M, Qu C., Wan L., Li J., Huang L. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy // *Genes Dis.* 2022. Vol. 9, Is. 1. P. 62–79. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.02.009.
3. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 904 с.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet Glob Health.* 2021. Vol. 9, Is. 2. e144-e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
5. Li J.Q., Welchowski T., Schmid M., Mauschwitz M.M., Holz F.G., Finger R.P. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Br J. Ophthalmol.* 2020. Vol. 104, Is. 8. P. 1077-1084. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
6. Ларичева И.В., Сон И.М., Ястребова Е.С., Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Оценка эпидемиологической ситуации и доступности медицинской помощи пациентам с заболеваниями сетчатки глаза в Российской Федерации // *Менеджер здравоохранения.* 2020. № 10. С. 26-36. DOI: 10.37690/1811-0185-2020-10-26-36.
7. Wang Y., Zhong Y., Zhang L., Wu Q., Tham Y., Rim T.H., Kithinji D.M, Wu J., Cheng C., Liang H., Yu H., Yang X., Liu L. Global Incidence, Progression, and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration and Projection of Disease Statistics in 30 Years: A Modeling Study // *Gerontology.* 2022. Vol. 68, Is. 7. P. 721-735. DOI: 10.1159/000518822.
8. Finger R.P., Daien V., Eldem B.M., Talks J.S., Korobelnik J.F., Mitchell P., Sakamoto T., Wong T.Y., Pantiri K., Carrasco J. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration – a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems // *BMC Ophthalmol.* 2020. Vol. 20, Is. 1. P. 294. DOI: 10.1186/s12886-020-01554-2.
9. Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017. Vol. 255, Is. 7. P. 1259-1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.

10. Sobrin L., Seddon J.M. Nature and nurture- genes and environment- predict onset and progression of macular degeneration // *Prog Retin Eye Res.* 2014. Vol. 40. P. 1-15. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.12.004.
11. Shahid H., Khan J.C., Cipriani V., Sepp T., Matharu B.K., Bunce C., Harding S.P., Clayton D.G., Moore A.T., Yates J.R. Genetic Factors in AMD Study Group. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor // *Br J. Ophthalmol.* 2012. Vol. 96, Is. 3. P. 427-431. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300193.
12. DeAngelis M.M., Owen L.A., Morrison M.A., Morgan D.J., Li M., Shakoob A., Vitale A., Iyengar S., Stambolian D., Kim I.K., Farrer L.A. Genetics of age-related macular degeneration (AMD) // *Hum Mol Genet.* 2017. Vol. 1, Is. 26 (R1). P. R45-R50. DOI: 10.1093/hmg/ddx228.
13. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Черных В.В., Еремина А.В., Дудникова Л.В., Кашкина Н.Ю., Трунов А.Н. Полиморфизм генов цитокинов у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // *Вестник офтальмологии.* 2016. Т. 132. № 2. С. 8-13. DOI: 10.17116/oftalma201613228-13.
14. Fritsche L.G., Fariss R.N., Stambolian D., Abecasis G.R., Curcio C.A., Swaroop A. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014. Vol. 15. P. 151-71. DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025610.
15. Kuan V., Warwick A., Hingorani A., Tufail A., Cipriani V., Burgess S., Sofat R. International AMD Genomics Consortium (IAMDGC). Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors with Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study // *JAMA Ophthalmol.* 2021. Vol. 139, Is. 12. P. 1299-1306. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4601.
16. Bikbov M.M., Zainullin R.M., Gilmanshin T.R., Kazakbaeva G.M., Rakhimova E.M., Rusakova I.A., Bolshakova N.I., Safiullina K.R., Yakupova D.F., Uzianbaeva Y.V., Khalimov T.A., Salavatova V.F., Panda-Jonas S., Arslangareeva I.I., Nuriev I.F., Bikbova G.M., Zaynetdinov A.F., Zinnatullin A.A., Jonas J.B. Prevalence and Associated Factors of Age-Related Macular Degeneration in a Russian Population: The Ural Eye and Medical Study // *Am J. Ophthalmol.* 2020. Vol. 210. P. 146-157. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.10.004.
17. Lambert N.G., ElShelmani H., Singh M.K, Mansergh F.C., Wride M.A., Padilla M., Keegan D., Hogg R.E., Ambati B.K. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration // *Prog Retin Eye Res.* 2016. Vol. 54. P. 64-102. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
18. Tan W., Zou J., Yoshida S., Jiang B., Zhou Y. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration // *Int. J. Biol Sci.* 2020. Vol. 16, Is. 15. P. 2989-3001. DOI: 10.7150/ijbs.49890.

19. Kaarniranta K., Uusitalo H., Blasiak J., Felszeghy S., Kannan R., Kauppinen A., Salminen A., Sinha D., Ferrington D. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration // *Prog Retin Eye Res.* 2020. Vol. 79. P. 100858. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100858.
20. Wang Y., Wang M., Zhang X., Zhang Q., Nie J., Zhang M., Liu X., Ma L. The Association between the Lipids Levels in Blood and Risk of Age-Related Macular Degeneration // *Nutrients.* 2016. Vol. 8, Is. 10. P. 663. DOI: 10.3390/nu8100663.
21. García-Quintanilla L., Rodríguez-Martínez L., Bandín-Vilar E., Gil-Martínez M., González-Barcia M., Mondelo-García C., Fernández-Ferreiro A., Mateos J. Recent Advances in Proteomics-Based Approaches to Studying Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review // *Int. J. Mol Sci.* 2022. Vol. 23, Is. 23. P. 14759. DOI: 10.3390/ijms232314759.
22. Kaarniranta K., Blasiak J., Liton P., Boulton M., Klionsky D.J., Sinha D. Autophagy in age-related macular degeneration // *Autophagy.* 2023. P. 19. Is. 2. P. 388-400. DOI: 10.1080/15548627.2022.2069437.
23. Gelfand B.D., Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration // *Trends Mol Med.* 2016. Vol. 22, Is. 8 P. 656-670. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.06.009.
24. Domènech E., Marfany G. The Relevance of Oxidative Stress in the Pathogenesis and Therapy of Retinal Dystrophies // *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9, Is. 4. P. 347. DOI: 10.3390/antiox9040347.
25. Cai J., Nelson K.C., Wu M., Sternberg P. Jr., Jones D.P. Oxidative damage and protection of the RPE // *Prog Retin Eye Res.* 2000. Vol. 19, Is. 2. P. 205-221. DOI: 10.1016/s1350-9462(99)00009-9.
26. Dammak A., Huete-Toral F., Carpena-Torres C., Martin-Gil A., Pastrana C., Carracedo G. From Oxidative Stress to Inflammation in the Posterior Ocular Diseases: Diagnosis and Treatment // *Pharmaceutics.* 2021. Vol. 13, Is. 9. P. 1376. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091376.
27. Jarrett S.G., Boulton M.E. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration // *Mol Aspects Med.* 2012. Vol. 33, Is. 4. P. 399-417. DOI: 10.1016/j.mam.2012.03.009.
28. Karunadharma P.P., Kappahn R.J., Stahl M.R., Olsen T.W., Ferrington D.A. Dissecting Regulators of Aging and Age-Related Macular Degeneration in the Retinal Pigment Epithelium // *Oxid Med Cell Longev.* 2022. Vol. 2022. P. 6009787. DOI: 10.1155/2022/6009787.
29. Toma C., De Cillà S., Palumbo A., Garhwal D.P., Grossini E. Oxidative and Nitrosative Stress in Age-Related Macular Degeneration: A Review of Their Role in Different Stages of Disease // *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10, Is. 5. P. 653. DOI: 10.3390/antiox10050653.

30. Hou X.W., Wang Y., Pan C.W. Metabolomics in Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020. Vol. 61, Is. 14. P.13. DOI: 10.1167/iovs.61.14.13.
31. Yeong J.L., Loveman E., Colquitt J.L., Royle P., Waugh N., Lois N. Visual cycle modulators versus placebo or observation for the prevention and treatment of geographic atrophy due to age-related macular degeneration // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 12. CD013154. DOI: 10.1002/14651858.CD013154.pub2.
32. Suzuki M., Kamei M., Itabe H., Yoneda K., Bando H., Kume N., Tano Y. Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration // *Mol Vis.* 2007. Vol. 13. P. 772-778.
33. Yu D.Y., Cringle S.J. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularized and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001. Vol. 20. P. 175-208. DOI: 10.1016/S1350-9462(00)00027-6.
34. Cui H., Kong Y., Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging // *J. Signal Transduct.* 2012. Vol. 2012. P. 646354. DOI: 10.1155/2012/646354.
35. Meeus M., Nijs J., Hermans L., Goubert D., Calders P. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: Peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013. Vol. 17. P. 1081-1089. DOI: 10.1517/14728222.2013.818657.
36. Batliwala S., Xavier C., Liu Y., Wu H., Pang I.H. Involvement of Nrf2 in Ocular Diseases // *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 1703810. DOI: 10.1155/2017/1703810.
37. Nita M., Grzybowski A., Ascaso F.J., Huerva V. Age-related macular degeneration in the aspect of chronic low-grade inflammation (pathophysiological parainflammation) // *Mediat. Inflamm.* 2014. Vol. 2014. P. 930671. DOI: 10.1155/2014/930671.
38. Blasiak J., Petrovski G., Veréb Z., Facskó A., Kaarniranta K. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration // *BioMed Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 768026. DOI: 10.1155/2014/768026.
39. Ma Z., Liu J., Li J., Jiang H., Kong J. Klotho Levels are Decreased and Associated with Enhanced Oxidative Stress and Inflammation in the Aqueous Humor in Patients with Exudative Age-related Macular Degeneration // *Ocul Immunol Inflamm.* 2022. Vol. 30, Is. 3. P. 630-637. DOI: 10.1080/09273948.2020.1828488.
40. Zor R.K., Erşan S., Küçük E., Yıldırım G., Sarı İ. Serum malondialdehyde, monocyte chemoattractant protein-1, and vitamin C levels in wet type age-related macular degeneration patients // *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2020. Vol. 12. P. 2515841420951682. DOI: 10.1177/2515841420951682.

41. Shen X.L., Jia J.H., Zhao P., Fan R., Pan X.Y., Yang H.M., Liu L. Changes in blood oxidative and antioxidant parameters in a group of Chinese patients with age-related macular degeneration // *J. Nutr Health Aging*. 2012. Vol. 16, Is. 3. P. 201-204. DOI: 10.1007/s12603-011-0350-8.
42. Sabanayagam C., Lye W.K., Januszewski A., Banu Binte Mohammed Abdul R., Cheung G.C.M., Kumari N., Wong T.Y., Cheng C.Y., Lamoureux E. Urinary Isoprostane Levels and Age-Related Macular Degeneration // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017. Vol. 58, Is. 5. P. 2538-2543. DOI: 10.1167/iovs.16-21263.
43. Ardeljan D., Tuo J., Chan C.C. Carboxyethylpyrrole plasma biomarkers in age-related macular degeneration // *Drugs Future*. 2011. Vol. 36, Is. 9. P. 712-718. DOI: 10.1358/dof.2011.036.09.1678338.
44. Totan Y., Yağci R., Bardak Y., Ozyurt H., Kendir F., Yilmaz G., Sahin S., Sahin Tiğ U. Oxidative macromolecular damage in age-related macular degeneration // *Curr Eye Res*. 2009. Vol. 34, Is. 12. P. 1089-1093. DOI: 10.3109/02713680903353772.
45. Huang P., Wang F., Sah B.K., Jiang J., Ni Z., Wang J., Sun X. Homocysteine and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2015. Vol. 21, Is. 5. P. 10585. DOI: 10.1038/srep10585.
46. Zafrilla P., Losada M., Perez A., Caravaca G., Mulero J. Biomarkers of oxidative stress in patients with wet age-related macular degeneration // *J. Nutr Health Aging*. 2013. Vol. 17, Is. 3. P. 219-22. DOI: 10.1007/s12603-012-0095-z.
47. Kersten E., Paun C.C., Schellevis R.L., Hoyng C.B., Delcourt C., Lengyel I., Peto T., Ueffing M., Klaver C.C.W., Dammeier S., den Hollander A.I., de Jong E.K. Systemic and ocular fluid compounds as potential biomarkers in age-related macular degeneration // *Surv Ophthalmol*. 2018. Vol. 63, Is. 1. P. 9-39. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.05.003.
48. Lem D.W., Davey P.G., Gierhart D.L., Rosen R.B. A Systematic Review of Carotenoids in the Management of Age-Related Macular Degeneration // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, Is. 8. P. 1255. DOI: 10.3390/antiox10081255.
49. Jiang H., Fan Y., Li J., Wang J., Kong L., Wang L., Li Z., Ma M., Shi X., Liu S., Shi J., Zhu H., Liu X., Ma L. The Associations of Plasma Carotenoids and Vitamins With Risk of Age-Related Macular Degeneration: Results From a Matched Case-Control Study in China and Meta-Analysis // *Front Nutr*. 2022. Vol. 9. P. 745390. DOI: 10.3389/fnut.2022.745390.
50. Heesterbeek T.J., Rouhi-Parkouhi M., Church S.J., Lechanteur Y.T., Lorés-Motta L., Kouvatso N., Clark S.J., Bishop P.N., Hoyng C.B., den Hollander A.I., Unwin R.D., Day A.J. Association of plasma trace element levels with neovascular age-related macular degeneration // *Exp Eye Res*. 2020. Vol. 201. P. 108324. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108324.