

Нейропротекторная терапия при возрастной макулярной дегенерации

© А.С. ВЛАСОВА¹, С.А. ПЕТРОВ^{1,2}, Е.В. РЕНЗЯК^{1,3}

¹АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», Тюмень, Россия;

²ФГБУН ФИЦ «Тюменский научный центр Сибирского отделения РАН», Тюмень, Россия;

³БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

РЕЗЮМЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое многофакторное дегенеративное заболевание глаз, которое считается одной из главных причин необратимой слепоты во всем мире. Несмотря на многочисленные исследования, нет консенсуса относительно преобладающего патологического механизма, приводящего к гибели фоторецепторов. ВМД является заболеванием, в основе которого лежат молекулярные и клеточные нарушения, в конечном итоге приводящие к дегенерации фоторецепторов. В обзорной статье представлены данные зарубежных и отечественных исследователей по изучению патофизиологических механизмов развития и прогрессирования дегенерации фоторецепторов, приведены научные разработки в отношении современных способов терапевтической коррекции выявленных нарушений, а также представлены перспективные направления медикаментозной нейроретинопротекции, требующие подтверждения в клинических исследованиях.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, нейропротекция, ретинопротекция, пептидные биорегуляторы, антиоксиданты, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Власова А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Петров С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

Рензьяк Е.В. — <https://orcid.org/0009-0007-2258-2207>

Автор ответственный за переписку: Власова Анастасия Сергеевна — e-mail: okula-83@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Власова А.С., Петров С.А., Рензьяк Е.В. Нейропротекторная терапия при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2024;140(6):152–158. <https://doi.org/10.17116/oftalma2024140061152>

Neuroprotective therapy for age-related macular degeneration

© A.S. VLASOVA¹, S.A. PETROV^{1,2}, E.V. RENZYAK^{1,3}

¹West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, Tyumen, Russia;

²Tyumen Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia;

³District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra, Khanty-Mansiysk, Russia

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic multifactorial degenerative eye disease and one of the leading causes of irreversible blindness worldwide. Despite extensive research, there is no consensus on the predominant pathological mechanism leading to photoreceptor death. AMD is associated with molecular and cellular disruptions that ultimately result in photoreceptor degeneration. This review summarizes data from international and Russian studies on the pathophysiological mechanisms underlying the development and progression of photoreceptor degeneration, presents scientific developments in therapeutic correction of these disturbances, and highlights promising avenues for pharmacological retinal neuroprotection that require further validation in clinical studies.

Keywords: age-related macular degeneration, neuroprotection, retinal protection, peptide bioregulators, antioxidants, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vlasova A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Petrov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

Renzyak E.V. — <https://orcid.org/0009-0007-2258-2207>

Corresponding author: Vlasova A.S. — e-mail: okula-83@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Vlasova AS, Petrov SA, Renzyak EV. Neuroprotective therapy for age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2024;140(6):152–158. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2024140061152>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, являющееся основной причиной потери центрального зрения среди людей старшей возрастной группы. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности ВМД [1]. Ею страдают примерно 20 млн человек в США и 196 млн человек по всему миру [2]. По данным исследования J.Q. Li и соавт. (2020), посвященного анализу распространенности и частоты ВМД в Европе, ожидается, что число жителей ЕС с любой формой ВМД увеличится с 67 до 77 млн к 2050 г. [3]. Общая заболеваемость ВМД в России в период 2017—2023 гг. возросла с 255,8 до 294,4 на 100 тыс. человек [4]. Общая распространенность ВМД и глаукомы в популяции в возрасте 52—85 лет составляет 0,1%, а среди пациентов с ВМД заболеваемость глаукомой в среднем составила 5,4% [5].

По данным исследования, посвященного изучению частоты встречаемости сочетанной патологии — ВМД и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), одновременное наличие у пациентов ВМД и ПОУГ было установлено в 40,7% случаев, при этом наиболее часто (в 39,4% случаев) имелась «сухая» форма ВМД, «влажная» ее форма наблюдалась лишь в 1,9% случаев [6].

Решающим для потери зрения фактором является дегенеративный процесс, поражающий пигментный эпителий, мембрану Бруха и хориокапилляры центральной зоны глазного дна, а также нейроэпителий. В зависимости от наличия или отсутствия хориоидальной неоваскуляризации различают «сухую» или неоваскулярную, и «влажную» или неоваскулярную формы ВМД. Основная роль в развитии «влажной» формы отводится фактору роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [7].

Наиболее эффективным способом лечения неоваскулярной формы ВМД является интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов [8, 9].

Несмотря на многочисленные отечественные и зарубежные исследования, этиология и патогенез «сухой» формы ВМД в настоящее время остаются недостаточно изученными. Значительная роль в развитии «сухой» формы ВМД отводится ишемии вследствие дисфункции и инволюции кровеносных сосудов хориоидеи [10, 11]. В патогенезе ВМД и ПОУГ имеют важное значение сходные факторы риска, включающие возраст, наследственную предрасположенность, курение, сердечно-сосудистую патологию, нарушение питания, а также патогенетическую связь с первичными генетическими дефектами, патологическими изменениями кровотока глазного яблока, метаболическими изменениями (оксидативный стресс), иммунопатологическими механизмами (аутоиммунное повреждение). ПОУГ может являться триггером, запускающим механизмы развития ВМД,

особенно при наличии предрасполагающих факторов [6]. Оба заболевания, имея сходный патогенез, часто сочетаются с сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями и значимо влияют на качество жизни пациентов [12]. Сочетание ВМД с глаукомой, особенно на одном глазу, существенно ухудшает прогноз по зрению, постепенно приводя к инвалидизации пациентов [13]. В России 39,5% всех случаев слепоты связаны с ВМД и глаукомой [5].

Основные принципы нейропротекторной терапии центральной дегенерации сетчатки

Нейропротекция рассматривается как потенциальный способ замедления дегенерации фоторецепторов и сохранения зрительных функций у пациентов с ВМД, особенно в сочетании с глаукомой. Основные стратегии нейропротекторной терапии направлены на снижение окислительного стресса, борьбу с цитотоксичностью и апоптозом, ингибирование патологической активности белков и воспалительных процессов, а также активацию нейротрофических факторов. В актуализированных российских клинических рекомендациях по ВМД для врачей-офтальмологов указана возможность назначения поливитаминов и витаминно-минеральных комплексов, обладающих нейропротективной активностью, пациентам с поздней «сухой» формой ВМД для замедления нарушения зрительных функций [14].

Оксидативный (окислительный) стресс рассматривается многими исследователями в качестве важнейшего компонента прогрессирования ВМД. Повышенная восприимчивость пигментного эпителия сетчатки в области желтого пятна к повреждающему воздействию активных форм кислорода и свободных радикалов обусловлена его высокой метаболической потребностью, концентрацией митохондрий, особенностями макулярного кровотока [15, 16].

Роль митохондриальной дисфункции в развитии нейродегенеративных заболеваний вызывает все больший интерес исследователей. Множество ключевых аспектов патогенеза ВМД фокусируются на структурных и функциональных нарушениях митохондрий [17, 18]. Возможно, именно митохондрии являются точкой приложения раннего нейротропного лечения. В связи с этим патогенетически обоснованным и весьма перспективным представляется применение антиоксидантных и энерготропных препаратов [18, 19].

В зависимости от характера повреждающих факторов и механизмов противодействия им выделяют прямую и непрямую нейропротекцию [20, 21].

Препараты прямого нейропротекторного действия непосредственно защищают нейроны сетчатки, предотвращая их гибель. К ним относятся природные витамины и флавоноиды (аскорбиновая кис-

лота, α -токоферол, витамин А, γ -аминомасляная кислота — ГАМК), ферменты антиоксидантной системы организма (супероксиддисмутаза), неферментные антиоксиданты (эмоксипин, мексидол, гистохром), нейропептиды (ретиналамин, кортексин), антигипоксанты (цитохром С). Нейропротекторы с прямым действием оказывают защитное действие на клеточные структуры сетчатки путем устранения ангиоспазма, повышения перфузионного давления, улучшения реологических свойств крови [22].

Пептидные биорегуляторы (цитомедины)

В последние годы большое распространение получили пептидные биорегуляторы (цитомедины). Цитомедины обладают способностью индуцировать дифференцировку в популяции клеток, являющихся исходным материалом для их получения. После экзогенного введения этих полипептидов происходит выброс эндогенных пептидов, для которых введенный пептид был индуктором, позволяющим запустить пептидный каскад, лежащий в основе биологической регуляции [23, 24].

Комплекс водорастворимых полипептидных фракций сетчатки скота активизирует метаболические процессы в сетчатке, нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, оптимизирует энергетические процессы за счет усиления активности мюллеровских клеток, инактивации глутамата. За счет этого происходит улучшение функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, нормализация проницаемости сосудов, предотвращение окислительного стресса и эксайтотоксичности, улучшение метаболизма в тканях глаза, улучшение кровотока в сосудах глаза [25—28].

Антиоксиданты

Современные принципы патогенетической терапии состояний, связанных с оксидативным стрессом, осуществляются путем подавления процесса перекисного окисления липидов, экспрессии и активности VEGF, активации антиоксидантного транскрипционного фактора-2, а также использования препаратов, обладающих прямой антиоксидантной активностью. Антиоксидантная система (АОС) является одним из показателей нормального функционирования организма. В результате сбоя в работе АОС в организме образуется несколько типов активных веществ: свободные радикалы и нерадикальные соединения. Так называемые прооксиданты могут быть производными кислорода или азота. Они атакуют макромолекулы, включая белок, ДНК, липиды и т. д.,

приводя к повреждению клеточных структур. Антиоксиданты вырабатываются эндогенно либо поступают из экзогенных источников. К антиоксидантам относятся ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, минералы (Se, Mn, Cu и Zn), и витамины (А, С и Е). Также антиоксидантной активностью обладают глутатион, флавоноиды, билирубин, мочевая кислота и т. д. [29, 30].

В условиях постоянного воздействия на ткани глаза естественного и искусственного света, являющегося основным источником окислительного повреждения, патогенетически обоснованным будет применение препаратов, предотвращающих нейрональное повреждение ганглиозных клеток сетчатки и противодействующих негативным последствиям ишемии [31, 32].

Учитывая коморбидность и большую лекарственную нагрузку на пациентов старшей возрастной группы, целесообразно назначение препаратов с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и мультимодальным механизмом действия.

Одним из таких препаратов является этилметилгидроксипиридина сукцинат (референтный препарат — Мексидол), обладающий антигипоксантным, антиоксидантным, мембранотропным действием. Препарат способен улучшать функционирование клеточных рецепторов и мембранотропных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс. Доказана высокая терапевтическая эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината в терапии острых и хронических заболеваний, вызванных ишемией и гипоксией различного генеза. В исследовании А.В. Шулькина и соавторов установлено, что Мексидол проникает через гематоэнцефалический барьер в разные структуры головного мозга крыс, что может объяснить его основные эффекты [33]. Также было продемонстрировано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат способен проникать внутрь митохондрий, которые являются основной точкой приложения его фармакологического воздействия. Данные, полученные Ю.И. Кировой и соавторами, свидетельствуют о способности этилметилгидроксипиридина сукцината индуцировать митохондриогенез в головном мозге лабораторных животных и устранять митохондриальную дисфункцию [34]. На сегодняшний день препарат «Мексидол» широко применяется в офтальмологии, неврологии, терапии, при патологии различного генеза, ассоциированной с ишемией и оксидативным стрессом, и продемонстрировал эффективность и безопасность в ходе клинических исследований, в том числе рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых [35—40].

А.Ш. Мухамедьяновой и соавторами проведен анализ результатов лечения 20 человек с преддисциформной стадией ВМД и гипертонической болезнью. Возраст пациентов составил $65,7 \pm 4,9$ года. Проведен-

ное исследование показало, что у пациентов, получавших комплексную терапию этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 200 мг/сут в инъекционной форме в течение 10 дней (внутривенное введение в сочетании с парабальбарными инъекциями метилэтилпиридинола и мельдония, витаминами В₁ и В₆), наблюдалось повышение остроты зрения ($0,22 \pm 0,04$; $p < 0,05$) относительно группы с традиционным лечением ($0,07 \pm 0,03$). После лечения отмечалось расширение суммарного поля зрения ($p < 0,01$), уменьшение количества относительных скотом ($p > 0,05$), улучшение чувствительности центрального поля зрения ($p < 0,05$), снижение порога электрической чувствительности ($p < 0,01$) [41].

По данным клинического исследования Е.А. Егорова и соавторов, назначение этилметилгидроксипиридина сукцината в течение 10 дней в дозе 200 мг (4 мл) в сутки пациентам с дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений зрительных расстройств. В исследовании приняли участие 139 человек. Пациенты были разбиты на три группы: 48 человек составили контрольную группу (получали кавинтон, солкосерил и трентал); 46 пациентов находились на комбинированной терапии Мексидолом, кавинтоном, солкосерилом и тренталом; 45 человек получали монотерапию препаратом «Мексидол». При оценке функциональных показателей зрения через 6 мес после проведенного лечения отмечалось повышение остроты зрения на $0,03$ – $0,1$ (в среднем на $0,05$) от исходного, расширение периферического поля зрения на 60 – 90 (в среднем на $71,2$) в группе монотерапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом. В группе комбинированной терапии отмечалось увеличение остроты зрения на $0,05$ – $0,15$ ($0,06$) и расширение периферических полей зрения на 70 – 90 ($78,7$). В контрольной группе динамика улучшения остроты зрения и расширения периферических полей зрения была статистически не значимой. Важно отметить, что максимальная эффективность проводимого лечения во всех группах отмечалась к концу первого месяца терапии, через полгода отмечался регресс функциональных показателей зрения во всех группах [42].

В исследовании В.Е. Малышева и соавторов участвовали пациенты (43 мужчины и 56 женщин) 49–74 лет, страдающие дегенеративными, ишемическими заболеваниями глаз. Все пациенты были рандомизированы на две группы: контрольную (никотиновая кислота по схеме или по 1,0 мл внутримышечно; актовегин по 2,0 мл внутривенно струйно; ноотропил по 5,0 мл внутривенно струйно; 4% тауфон парабальбарно) и основную (ноотропил по 5,0 мл внутривенно струйно, Мексидол по 100 мг (2 мл) в 100 мл раствора натрия хлорида в течение 10 дней; 4% тауфон парабальбарно). После курса лечения, дополненного Мексидолом, центральная острота зрения с оптиче-

ской коррекцией увеличилась от $0,1$ до $0,5$ (в среднем — $0,34$; $+87,17\%$). Общий суммарный запас периферического зрения увеличился в среднем на $110,5^\circ$ ($+34,46\%$). Осложнений при применении Мексидола не отмечалось [43]. С учетом дозозависимого эффекта, рекомендуется последовательная терапия в определенных терапевтических дозах: внутривенное или внутримышечное введение препарата Мексидол 250–300 мг один раз в сутки в течение 14 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 мг (одна таблетка) три раза в день в течение 2 мес [44]. Таким образом, применение препарата «Мексидол» является обоснованным с точки зрения как патогенеза развития ВМД, так и положительной динамики клинико-инструментальных показателей. Необходимы более масштабные исследования, направленные на изучение особенностей влияния этилметилгидроксипиридина сукцината в свете многокомпонентного спектра его фармакологических эффектов на клинические, инструментальные и лабораторные маркеры ВМД для выработки наиболее эффективных терапевтических алгоритмов нейроретинопатекции.

Витаминно-минеральные комплексы

Комплексные препараты, содержащие незаменимые каротиноиды растительного происхождения (лютеин и зеаксантин), антиоксидантные витамины С и Е, микроэлементы цинк и селен, осуществляют как активную (нейтрализуют действие свободных радикалов), так и пассивную защиту сетчатки (ограничивают голубой свет, вызывающий фотооксидантное повреждение, активируя на дорецепторном уровне фильтр для голубого света). Согласно результатам исследования LUNA, на фоне приема комплекса, содержащего в составе 12 мг лютеина, 1 мг зеаксантина, 120 мг витамина С, 17,6 мг витамина Е, 10 мг цинка и 40 мг селена, через 6 мес у пациентов с ВМД зафиксировано увеличение оптической плотности макулярного пигмента [45].

Исследование возрастных заболеваний глаз AREDS (1992–2005) предоставило убедительные доказательства того, что прием витаминно-минерального комплекса (витамин С 500 мг, витамин Е 400 МЕ, бета-каротин 15 мг, оксид цинка 80 мг, оксид меди 2 мг) снижал на 25% частоту развития поздней стадии ВМД, а риск потери остроты зрения на три строчки (15 букв) снижался на 19% [46].

В 2006–2012 гг. проведен второй этап исследования AREDS 2 для оценки замены бета-каротина на лютеин+зеаксантин, а также снижения дозировки цинка с 80 до 25 мг. На фоне приема комплекса вероятность прогрессирования ВМД дополнительно снизилась с 34 до 30% по сравнению с результатами AREDS [47].

По данным клинического исследования Э.Н. Эскиной и соавторов, назначение пациентам с ВМД комплекса, по составу приближенного к формуле AREDS 2 (500 мг витамина С, 150 мг витамина Е, 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 25 мг цинка, 2 мг меди, 0,1 мг селена), способствовало значимому повышению оптической плотности макулярного пигмента, улучшению пространственно-частотной контрастной чувствительности сетчатки, повышению остроты зрения вблизи. Важно отметить повышение антиоксидантной активности плазмы крови при приеме витаминно-минерального комплекса [48].

Ингибиторы системы комплемента

Вследствие сложного и многофакторного патогенеза ВМД постоянно продолжают поиск и разработку новых стратегий ее терапии. В качестве перспективного метода лечения, способного снизить прогрессирование ВМД, активно изучаются ингибиторы системы комплемента. Интравитреальное применение ингибитора С5-компонента комплемента Авацинкаптада Пегола в дозах 2 и 4 мг во II фазе рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, включавшего 286 пациентов с географической атрофией, вызванной ВМД, привело к значительному замедлению роста географической атрофии в глазах с ВМД в течение 12 мес (по данным аутофлуоресценции глазного дна). Авторами отмечена хорошая переносимость препарата [49]. По результатам II фазы плацебоконтролируемого исследования на фоне внутривитреального введения 1,0 мг Рисутеганиба выявлено улучшение остроты зрения на 8 букв ETDRS и более. Серьезных осложнений, связанных с приемом препарата, зарегистрировано не было [50].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:34. <https://doi.org/10.1186/s40662-016-0063-5>
- Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*. 2024;331(2):147-157. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.26074>
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Нероев В.В. Особенности офтальмологической заболеваемости в Российской Федерации. Белые ночи 2024. Ссылка активна на 03.09.2024. Neroyev VV. Features of ophthalmological morbidity in the Russian Federation. Belye nochi 2024. Accessed 03.09.2024 (In Russ.). <https://igb.ru/docs/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%B4%20%D0%9D%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%B2%20%D0%92%D0%92.%20%D0%91%D0%B5%D0%BB%D1%8B%D0%B5%20%D0%BD%D0%BE%D1%87%D0%B8%202024%20%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C.pdf>
- Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г., Тарасов М.С. и др. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома. Эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты сочетанного течения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(5):83-91. Fursova AZh, Gusarevich OG, Tarasov MS, et al. Age-related macular degeneration and glaucoma. Epidemiological and clinical-pathogenetic aspects of the combined course. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2018;38(5):83-91 (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180514>
- Деревцова Е.А., Хокканен В.М., Зарубина В.Н. Сочетание первичной открытоугольной глаукомы и возрастной макулярной дегенерации: как часто встречается? *Точка зрения. Восток — Запад*. 2018;(3):81-83. Derevtsova EA, Khokkanen VM, Zarubina VN. Combination of primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration: how common is it? *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2018;(3):81-83 (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-81-83>
- Куроедов А.В., Гапонько О.В., Городничий В.В. и др. Эффективность и переносимость комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза в клинической практике. *Клиническая офтальмология*. 2020;20(4):209-215. Kuroedov AV, Gapon'ko OV, Gorodnichii VV, et al. Effectiveness and tolerability of the combined use of anti-VEGF agents in clinical practice. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2020;20(4):209-215 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-4-209-215>

Заключение

В настоящее время лечение неэкссудативной формы ВМД вызывает особый интерес во всем мире. Однако эффективность лечения будет зависеть от понимания современных механизмов патогенеза ВМД, возможности воздействия на процессы прогрессирования дегенерации фоторецепторов, в связи с чем все более перспективным в лечении макулярной дегенерации становится нейропротекторное направление. Такая стратегия рассматривается как возможный способ замедлить потерю зрения у пациентов с ВМД. Способы нейропротекции включают снижение окислительного стресса, модуляцию зрительного цикла, уменьшение количества токсичных молекул, ингибирование активности патологических белков, предотвращение клеточного апоптоза или запрограммированного некроза и ингибирование воспаления. В условиях коморбидности и высокой лекарственной нагрузки необходимо отдавать предпочтение препаратам с мультимодальным патогенетическим воздействием на разные звенья патологических изменений при ВМД. Следует учитывать, что нейропротекторное лечение необходимо назначать в рамках так называемого «терапевтического окна», когда поражение фоторецепторов еще не стало необратимым.

С целью более полного раскрытия спектра клинико-фармакологических эффектов нейроретинопротекторов антиоксидантного действия при ВМД необходимо проведение более крупных исследований этих препаратов, направленных на изучение их эффективности и безопасности.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

8. Song JS, Kim MS, Joo K, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration and poor visual acuity. *Retina*. 2024;44(9):1486-1494. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000004154>
9. Zhuang X, Li M, Mi L, et al. Molecular Responses of Anti-VEGF Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Integrative Insights From Multi-Omics and Clinical Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(10):24. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.10.24>
10. Edwards M, Luty GA. Bruch's Membrane and the Choroid in Age-Related Macular Degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1256:89-119. https://doi.org/10.1007/978-3-030-66014-7_4
11. Sazhnyev Y, Sin TN, Ma A, et al. Choroidal Changes in Rhesus Macaques in Aging and Age-Related Drusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(12):44. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.12.44>
12. Туйчибаева Д. М., Янгиева Н. Р. Эпидемиологические и клинико-функциональные аспекты сочетанного течения возрастной макулярной дегенерации и первичной глаукомы. *Передовая офтальмология*. 2023;1(1):159-165. Tuichibaeva DM, Yangieva NR. Epidemiological and clinic-functional aspects of the combined age-related macular degeneration and glaucoma. *Peredovaya oftal'mologiya*. 2023;1(1):159-165 (In Russ.). <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.1.1.037>
13. Дуржинская М.Х., Будзинская М.В. Особенности клинического течения возрастной макулярной дегенерации в сочетании с первичной открытоугольной глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;1(2):260-263. Durzhinskaya MKh, Budzinskaya MV. Features of the clinical course of age-related macular degeneration in combination with primary open-angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019;1(2):260-263 (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-260-263>
14. Клинические рекомендации «Макулярная дегенерация возрастная». 2024. Ссылка активна на 03.09.2024. Klinicheskie rekomendacii «Makuljarnaja degeneracija voznrastnaja». 2024. Accessed 03.09.2024 (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/114_3
15. Abokyi S, To CH, Lam TT, et al. Central Role of Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Review of the Molecular Mechanisms and Animal Models. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:7901270. <https://doi.org/10.1155/2020/7901270>
16. Dieguez HH, Romeo HE, Alaimo A, et al. Oxidative stress damage circumscribed to the central temporal retinal pigment epithelium in early experimental non-exudative age-related macular degeneration. *Free Radic Biol Med*. 2019;131:72-80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.035>
17. Dieguez HH, Romeo HE, Alaimo A, et al. Mitochondrial quality control in non-exudative age-related macular degeneration: From molecular mechanisms to structural and functional recovery. *Free Radic Biol Med*. 2024;219:17-30. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.024>
18. Brown EE, Lewin AS, Ash JD. Mitochondria: Potential Targets for Protection in Age-Related Macular Degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1074:11-17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_2
19. Mehrzadi S, Hemati K, Reiter RJ, et al. Mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration: melatonin as a potential treatment. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(4):359-378. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1737015>
20. Levin LA. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(Suppl 1):98-101.
21. Teplov DB. Molecular Biology of Neurodegenerative Diseases Visions for the Future-Part B. Academic Press; 2021.
22. Курышева Н.И. Нейропротекция и нейрорегенерация: перспективы в лечении глаукомы: монография. М.: Авторский тираж; 2013. Kuryshева NI. *Neiroproteksiya i neuroregeneratsiya: perspektivy v lechenii glaukomy: monografiya*. Moscow: Avtorskii tirazh; 2013 (In Russ.).
23. Алексеев И.Б., Игнатъев С.А., Воробьева И.В. и др. Лечение глаукомной оптической нейропатии методом эндоназального электрофореза Кортесина: учебно-методическое пособие. М.: РМАПО; 2014. Alekseev IB, Ignat'ev SA, Vorob'eva IV, et al. *Lechenie glaukumnoi opticheskoi neiropatii metodom endonazal'nogo elektroforeza Korteksina: uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow: RMAPO; 2014 (In Russ.).
24. Трофимова С.В., Максимов И.Б., Нероев В.В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. СПб.: Фолиант; 2004. Trofimova SV, Maksimov IB, Neroyev VV. *Regulyatornoe deistvie peptidov setchatki*. St. Petersburg: Foliant; 2004 (In Russ.).
25. Деркач А.В., Трофимова С.В. Лечение возрастной макулодистрофии комплексом пептидных биорегуляторов. *Вrach*. 2021;32(5):85-87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-16>
26. Нероев В.В., Зайцева О.В., Охотимская Т.Д. и др. Эффективность Ретиналамина у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации при различной кратности курсов внутримышечных инъекций. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(1):39-46. Neroyev VV, Zaitseva OV, Okhotsimskaya TD, et al. The Effectiveness of Retinalamin Administered by Various Intramuscular Injection Timings in the Treatment of Patients with the Dry Form of Age-Related Macular Degeneration. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal*. 2016;9(1):39-46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-39-46>
27. Ставицкая Т.В., Егоров Е.А., Топчиева Г.В. и др. Сравнение нейропротекторных свойств ретиналамина и эмоксипина. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004;5(3):108-111. Stavitskaya TV, Egorov EA, Topchieva GV, et al. Comparison of neuroprotective properties of retinalamin and emoxipin. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004;5(3):108-111 (In Russ.).
28. Разумовский М.И., Павлюченко К.М., Разумовская А.М. Отдаленные результаты лечения дистрофических заболеваний сетчатки пептидными биорегуляторами. *Офтальмология*. 2015;12(2):43-47. Razumovskii MI, Pavlyuchenko KM, Razumovskaya AM. Long-term results of treatment of dystrophic diseases of the retina with peptide bioregulators. *Oftal'mologiya*. 2015;12(2):43-47 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-43-47>
29. Irshad B, Chaudhuri PS. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body. *Indian J Exp Biol*. 2002;40(11):1233-1239.
30. Tisi A, Feligioni M, Passacantando M, et al. The Impact of Oxidative Stress on Blood-Retinal Barrier Physiology in Age-Related Macular Degeneration. *Cells*. 2021;10(1):64. <https://doi.org/10.3390/cells10010064>
31. Maiuolo J, Bulotta RM, Oppedisano F, et al. Potential properties of natural nutraceuticals and antioxidants in age-related eye disorders. *Life (Basel)*. 2022;13(1):77. <https://doi.org/10.3390/life13010077>
32. Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинико-фармакологические аспекты нейропротекции ишемически-гипоксических поражений зрительно-нервного аппарата глаз. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;4(4):37-42. Egorov VV, Smolyakova GP, Danilova LP. Clinical and pharmacological aspects of neuroprotection of ischemic-hypoxic lesions of the optic nervous system of the eyes. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2014;4(4):37-42 (In Russ.).
33. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):70-73. Shchul'kin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):70-73 (In Russ.).
34. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):62-69. Kirova YI, Shakova FM, Germanova EL, et al. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):62-69 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
35. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):87-93. Shchul'kin AV. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;12(2):87-93 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
36. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shchul'kin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39 (In Russ.).
37. Мовисян А.Б., Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Возможности и результаты применения антиоксидантной терапии в офтальмологической практике. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5):126-132. Movsisyan AB, Oganezova ZhG, Egorov EA. Use and outcomes of anti-oxidant therapy in ophthalmic practice. *Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(5):126-132 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138051126>

38. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel group study of the effectiveness and safety of Mexidol during long-term sequential therapy in patients in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(3-2):55-65 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
39. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(11):7-16. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021; 121(11):7-16 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
40. Егоров Е.А., Гветадзе А.А., Давыдова Н.Г. Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(2):67-69. Egorov EA, Gvetadze AA, Davydova NG. Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(2):67-69 (In Russ.).
41. Мухамедьянова А.Ш., Азнабаев Р.А. Функциональные показатели органа зрения у пациентов с предисциформной стадией возрастной макулярной дегенерации и гипертонической болезнью на фоне лечения препаратом Мексидол. Точка зрения. Восток — Запад. 2011. Ссылка активна на 29.09.2024. Mukhamed'yanova ASH, Aznabaev RA. Functional parameters of the organ of vision in patients with pre-inciform stage of age-related macular degeneration and hypertension during treatment with Mexidol. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2011. Accessed 29.09.2024 (In Russ.). <https://eyepress.ru/article/funktsionalnye-pokazateli-organa-zreniya-u-patsientov-s-predistsiformnoy-stadii>
42. Егоров Е.А., Обруч Б.В., Олейник А.И. и др. Применение препарата Мексидол у больных дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза. *Клиническая офтальмология*. 2009;10(4):145-148. Egorov EA, Obruch BV, Oleinik AI, et al. The use of the drug Mexidol in patients with dystrophic diseases of the posterior segment of the eye. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2009;10(4):145-148 (In Russ.).
43. Малышев В.Е., Сальникова О.И. Опыт применения препарата «Мексидол» в комплексном амбулаторном лечении больных с заболеваниями глаз дегенеративно-дистрофического происхождения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(1):55-57. Malyshev VE, Sal'nikova OI. The experience of using the drug "Mexidol" in the complex outpatient treatment of patients with eye diseases of degenerative-dystrophic origin. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006;(1):55-57 (In Russ.).
44. Лоскутов И.А., Андрихина О.М., Коврижжина А.А. Применение Мексидола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(11):52-56. Malyshev VE, Sal'nikova OI. The use of Mexidol in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(11):52-56 (In Russ.).
45. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. *Exp Eye Res*. 2007;84(4):718-728. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.12.010>
46. 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(10):1417-1436. <https://doi.org/10.1001/archoph.119.10.1417>
47. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4997>
48. Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Гветадзе А.А. и др. Применение офтальмонутрицевтика при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):86-92. Eskina EN, Belogurova AV, Gvetadze AA, et al. The use of ophthalmic drugs in the "dry" form of age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):86-92 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604186>
49. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. CS Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-586. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.027>
50. Boyer DS, Gonzalez VH, Kunimoto DY, et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Risuteganib for Non-Exudative AMD: A Multicenter, Phase 2a, Randomized, Clinical Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021; 52(6):327-335. <https://doi.org/10.3928/23258160-20210528-05>

Поступила 28.10.2024

Received 28.10.2024

Принята в печать 25.11.2024

Accepted 25.11.2024