

**ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕНОФИБРАТА
ТРАЙКОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАЧАЛЬНОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ
СТАДИЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

Балацкая Н.В.,
Куликова И.Г.,
Еремеева Е.А.,
Андрюшин А.Е.

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства
Здравоохранения России, Москва

**IMMUNOCORRECTIVE EFFECTS OF TRICOR FENOFIBRATE IN THE
TREATMENT OF THE EARLY AND INTERMEDIATE STAGES OF AGE-
RELATED MACULAR DEGENERATION**

Balatskaya N.V.,
Kulikova I.G.,
Eremeeva E.A.,
Andryushin A.E.

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Резюме

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) - ведущая причина необратимого снижения зрительных функций, слепоты и инвалидности у пожилых людей. Лечение терминальной стадии ВМД крайне ограничено и требует инвазивных вмешательств. В настоящее время идет активный поиск средств, направленных на предотвращение дегенеративного процесса в сетчатке на ранних этапах заболевания. ВМД является мультифакторной патологией, имеет общие механизмы с заболеваниями, связанными со старением, метаболическими сдвигами и нарушением гемодинамики. Исследование эффектов от препаратов, уже широко применяемых для коррекции данных нарушений в общей клинике, может представлять интерес и для офтальмологов. Целью работы было изучение динамики воспалительных маркеров активации сосудистого эндотелия и цитокинов иммунного ответа в слезной жидкости пациентов с начальной и промежуточной стадиями ВМД на фоне применения фенофибрата Трайкор. Обследовано 65 человек, распределенных на три группы, согласно классификации AREDS: I группа - 20 человек с начальной ВМД (AREDS2), II - 16 больных с промежуточной ВМД (AREDS3); 29 здоровых пожилых людей без офтальмопатологии вошли в группу возрастного контроля (AREDS1- группа риска). Пациенты I-й и II-й групп получали препарат Трайкор в дозе 145 мг 1 раз в день в течение 9 месяцев. Слезная жидкость (СЖ) забиралась дважды: до - и сразу после завершения курса лечения. Определение sICAM-1, sVCAM-1, sE-, sP-selectin и MCP-1/CCL2 в СЖ выполнено методом проточной цитометрии с помощью самостоятельно сконструированной мультиплексной панели из совместимых симплексных тест-наборов Human FlowCytomix™ Simplex (Bender MedSystem GmbH, Германия); IL-1 β , IL-2 IL-6, TNF α определялись в рамках системы Human Flow Cytomix™ 15 Plex (Bender MedSystem GmbH, Германия). Обработка данных выполнялась в пакете FlowCytomix Pro v 6.0 (Bender Med Systems GmbH, Германия). По результатам исследования установлено значимое влияние

фенофибрата Трайкор на исходно высокие уровни локальной продукции IL-1 β , IL-2, IL-6, MCP-1/CCL2 и sICAM-1 в группе AREDS2, что указывало на прямой противовоспалительный, вазопротекторный эффект препарата при лечении начальной стадии ВМД; похожее действие, но менее выраженное, отмечалось в группе AREDS3. Данные офтальмологического обследования также свидетельствовали о стабилизации зрительных функций и клинической картины глазного дна, улучшении внутриглазного кровообращения пациентов основных групп. Таким образом, применение Трайкор может оказать помощь в предотвращении дегенеративного процесса в сетчатке на ранних этапах развития ВМД.

Ключевые слова: ВМД, воспаление, фенофибраты, слезная жидкость, цитокины, молекулы адгезии

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible visual impairment, blindness and disability in the elderly. Treatment of end-stage AMD is extremely limited and requires invasive interventions. Currently, there is an active search for remedies aimed at preventing the degenerative process in the retina in the early stages of the disease. AMD is a multifactorial pathology, has common mechanisms with diseases associated with aging, metabolic shifts and hemodynamic disorders. The study of the effects of drugs already used to correct these disorders in the general clinic may also be of interest to ophthalmologists. The aim of the work was to study the dynamics of inflammatory markers of activation of the vascular endothelium and cytokines of the immune response in the tear fluid (TF) of patients with initial and intermediate stages of AMD against the background of the use of Tricor fenofibrate. 65 people were examined, divided into three groups according to the AREDS classification: group I - 20 people with early AMD (AREDS2), group II - 16 patients with intermediate AMD (AREDS3), 29 healthy elderly people without ophthalmopathy entered the age control group (AREDS1- risk group).

Patients of groups I and II received Tricor at a dose of 145 mg once a day for 9 months. Tear fluid (TF) was taken twice: before and immediately after the completion of the course of treatment. The determination of sICAM-1, sVCAM-1, sE-, sP-selectin and MCP-1/CCL2 in CS was performed by flow cytometry using a self-constructed multiplex panel from compatible simplex test kits Human FlowCytomix™ Simplex (Bender MedSystem GmbH, Germany); IL-1 β , IL-2 IL-6 TNFa was determined within the framework of the Human Flow Cytomix™ 15 Flex system (Bender MedSystem GmbH, Germany). Data processing was performed in the FlowCytomix Pro v 6.0 package (Bender Med Systems GmbH, Germany). According to the results of the study, a significant effect of Tricor fenofibrate was found on the initially high levels of local production of IL-1 β , IL-2, IL-6, MCP-1/CCL2 and sICAM-1 in the AREDS2 group, which indicated a direct anti-inflammatory, vasoprotective effect in the treatment of the initial stage of AMD; a similar effect of the drug, but less pronounced, noted in the AREDS3 group. The ophthalmological examination data also indicated stabilization of visual functions and the clinical picture of the fundus, improvement of intraocular blood circulation in patients of the main groups. Thus, the use of Tricor can help prevent the degenerative process in the retina in the early stages of AMD development.

Keywords: AMD, inflammation, phenofibrates, tear fluid, cytokines, adhesion molecules

1 **Введение.**

2 Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей
3 причиной необратимой потери центрального зрения у пожилых людей, после
4 достижения возраста 50 лет распространенность этого заболевания
5 экспоненциально возрастает с каждым десятилетием. ВМД характеризуется
6 прогрессирующим поражением фотоактивной области сетчатки с повреждением
7 слоя фоторецепторов, ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и
8 вовлечением в патологический процесс сосудистой оболочки [10].

9 Существенное нарушение зрительных функций, слабовидение и
10 слепота наступают при развитии терминальной стадии ВМД, лечение которой
11 имеет ограничения и требует инвазивных вмешательств - интравитреального
12 введения ингибиторов ангиогенеза при «влажной» форме заболевания, что не
13 всегда приводит к повышению функциональных результатов и является
14 весьма дорогостоящим, варианты же терапии «сухой» формы –
15 «географической» атрофии, в настоящее время отсутствуют, поскольку РПЭ
16 не способен к регенерации [8]. Поэтому в настоящее время ведется активный
17 поиск способов лечения, способных предотвратить прогрессирование
18 патологического процесса на ранних стадиях заболевания [4].

19 ВМД является мультифакторным заболеванием: среди
20 многочисленных факторов риска выделяют нарушения кровообращения как
21 системные, с поражением сосудистой стенки (атеросклероз, гипертония), так
22 и локальные (изменение внутриглазной гемодинамики), дислипидемию,
23 активацию свободнорадикального окисления, включение иммунологических
24 механизмов [2,11]. По мнению Grimes K. R. и соавт., некоторые препараты,
25 используемые для коррекции метаболических нарушений при системных
26 сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), старении организма, могут
27 представлять определенную перспективу и при лечении ВМД вследствие
28 общих патогенетических механизмов [6].

29 В последние десять лет для коррекции гиперлипидемии при сахарном
30 диабете 2 типа (СД2) стали активно применяться производные
Russian Journal of Immunology (Russia)

31 фенофибровых кислот (фенофибраты). В рамках проведенных
32 крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследований
33 FIELD и ACCORD Eye было показано, что терапия фенофибратом эффективна
34 не только для нормализации липидного обмена, но и предотвращения
35 клинически значимых изменений сетчатки у больных с СД2. Применение
36 препарата статистически значимо снижало риск прогрессирования
37 диабетической ретинопатии и потребность в лазерной коагуляции [12,14].

38 Молекулярной мишенью фенофибратов являются рецепторы,
39 активирующие пролиферацию пероксисом α типа (PPAR α - от англ.
40 peroxisome proliferator-activated receptors alpha type) - ядерные
41 транскрипционные факторы из семейства гормональных рецепторов PPARs,
42 регулирующие экспрессию генов, отвечающих за метаболизм углеводов и
43 липидов. Все типы молекул данного семейства широко представлены в
44 клетках нервной и иммунной систем, эндотелии сосудов, а также
45 экспрессируются в тканях глаза.

46 Природные и синтетические лиганды (агонисты), активирующие
47 PPARs (насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, их метаболиты
48 эйкозаноиды, простагландины, лейкотриены, препараты фенофибровой
49 кислоты и т.д.), помимо основной роли - регуляции липидного и углеводного
50 обмена, участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток, модулируют
51 воспалительный ответ, действуя на перекрестке, регулирующем пересечение
52 путей метаболизма и воспаления [5,7].

53 В эксперименте получены убедительные доказательства, что помимо
54 регуляции жирового обмена, фенофибраты обладают антиангиогенным,
55 антифибротическим, нейропротекторным, иммуномодулирующим и
56 противовоспалительным эффектом [3,9,13].

57 Эти данные представляют большой интерес и для офтальмологической
58 клиники, т.к. перечисленные эффекты фенофибратов могут стать очень
59 полезными при лечении заболеваний глазного дна, имеющих многофакторный
60 этиопатогенез. Таким образом, целенаправленное исследование эффектов

61 указанных препаратов на ключевые патогенетические звенья ВМД
62 представляется особенно актуальным. Целью работы было изучение динамики
63 воспалительных маркеров активации сосудистого эндотелия и цитокинов
64 иммунного ответа в слезной жидкости пациентов с начальной и
65 промежуточной стадиями ВМД на фоне применения фенофибрата Трайкор.

66

67 **Материалы и методы**

68 На базе взрослого консультативно-поликлинического отделения и
69 отдела иммунологии и вирусологии обследовано 65 человек (21 мужчина, 44
70 женщины; возраст от от 43 до 68 лет). Согласно клинической классификации
71 AREDS [1], пациенты были распределены на три группы. I-ю группу
72 составили 20 человек с начальной ВМД (AREDS2; средний возраст $53,2 \pm 11,5$
73 года), II-ю – 16 больных с промежуточной стадией ВМД (AREDS3; средний
74 возраст $57,1 \pm 11,8$ лет). 29 практически здоровых пожилых людей без
75 офтальмопатологии составили вошли в группу возрастного контроля
76 (AREDS1; группа риска, средний возраст $55,7 \pm 12,7$ лет). Пациенты основных
77 групп получали комплексное лечение препаратом Трайкор в дозе 145 мг 1 раз
78 в день в течение 9 месяцев. Исследование проводилось после получения
79 письменного информированного добровольного согласия пациентов. Слезная
80 жидкость (СЖ) забиралась дважды: до – и сразу после завершения курса
81 лечения. Сбор СЖ выполнялся без стимуляции слезопродукции сухой
82 стерильной пипеткой из нижнего конъюнктивального свода в объеме не менее
83 40 мкл. Полученные образцы хранили при температуре -70°C до проведения
84 исследований. Определение sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin и
85 MCP-1/CCL2 в СЖ выполнено методом проточной цитометрии (СВА)
86 (проточный цитометр BD FACS Canto II, США) с помощью самостоятельно
87 сконструированной мультиплексной панели из совместимых симплексных
88 тест-наборов Human FlowCytomix™ Simplex (Bender MedSystem GmbH,
89 Германия), позволяющей осуществлять одновременную детекцию аналитов,
90 IL-1 β , IL-2 IL-6 и TNF α определялись в рамках готовой системы Human Flow
Russian Journal of Immunology (Russia)

91 Cytomix™ 15 Plex (Bender MedSystem GmbH, Германия). Обработка данных
92 выполнялась в пакете FlowCytomix Pro v 6.0 (BenderMed Systems GmbH,
93 Германия). Результаты оценивались с учетом пределов чувствительности
94 теста. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica
95 12.0 (Stat Soft Inc., США). Сравнение параметров с распределением отличным
96 от нормального выполнено непараметрическими методами. Показатели
97 изучаемых факторов представлены в формате: Me (min; max), где Me –
98 медиана, min – минимальное, - и max – максимальное значение. Критический
99 уровень значимости принимался равным $p < 0,05$.

100

101 **Результаты и обсуждение**

102 При исследовании СЖ пациентов обеих групп до лечения выявлено,
103 что изменения на глазном дне сопровождались с достоверным повышением
104 уровней большинства изучаемых факторов (за исключением sVCAM-1) по
105 сравнению с таковыми в контроле. Анализ результатов иммунологического
106 исследования представлен в таблицах 1 и 2. В группе AREDS2 через 9 мес.
107 после начала приема Трайкор наблюдалось значимое снижение и
108 нормализация показателей IL-1 β , IL-2, sP-selectin, кроме того определялось
109 достоверное ослабление локальной продукции IL-6, TNF α , MCP-1/CCL2, sE-
110 selectin и sICAM-1, значения которой не достигли значений нормы (Табл.1). В
111 эти же сроки наблюдения в СЖ пациентов с промежуточной ВМД обнаружено
112 статистически значимое уменьшение содержания IL-1 β , IL-6, TNF α , MCP-
113 1/CCL2, sE-, sP-selectin, sICAM-1, по сравнению с исходными значениями,
114 однако показатели изучаемых медиаторов после 9 мес. от начала курса
115 лечения достоверно превышали таковые в группе возрастного контроля
116 (Табл.2).

117

118 **Таблица 1. Изменения уровней цитокинов иммунного ответа в** 119 **слезной жидкости пациентов с ВМД на фоне лечения фенофибратом** 120 **Трайкор**

121

122

123 Изменение гемодинамики, нарушение обмена веществ и воспаление
124 являются общими патогенетическими факторами развития ССЗ и
125 нейродегенеративной офтальмопатологии, поэтому ряд препаратов,
126 используемых для нормализации метаболических сдвигов, в частности,
127 фенофибраты, направленные на коррекцию дислипидемии, могут
128 представлять определенную перспективу и при лечении ВМД [6].

129 Анализ результатов исследования показал повышение содержания
130 воспалительных маркеров активации сосудистой стенки в СЖ пациентов с
131 начальной и промежуточной ВМД до начала лечения, что доказывает участие
132 sICAM-1, sE-selectin и sP-selectin в патогенезе заболевания. Применение
133 фенофибрата Трайкор сопровождалось ослаблением локальной продукции не
134 только указанных факторов, но и цитокинов врожденного иммунного ответа,
135 что в целом, указывало на вазопротекторный и противовоспалительный
136 эффект препарата в группе начальной ВМД (AREDS2) и его стабилизирующее
137 действие у пациентов с промежуточной стадией заболевания (AREDS3).
138 Данные офтальмологического обследования свидетельствовали о
139 стабилизации зрительных функций и клинической картины глазного дна,
140 улучшении внутриглазного кровообращения.

141

142 **Таблица 2. Динамика воспалительных маркеров активации**
143 **сосудистой стенки в слезной жидкости пациентов с ВМД на фоне лечения**
144 **фенофибратом Трайкор**

145

146 **Заключение**

147 ВМД - одна из основных причин слепоты и слабовидения, является
148 мультифакторной патологией, имеет общие механизмы развития с
149 заболеваниями, ассоциированными со старением, метаболическими сдвигами
150 и нарушением кровообращения. Исследование эффектов от препаратов,
Russian Journal of Immunology (Russia)

151 применяемых для коррекции указанных нарушений в общей клинике,
152 необходимо и офтальмологам, поскольку может оказать помощь в
153 предотвращении дегенерации сетчатки на самых ранних этапах развития. В
154 нашей работе мы изучили местный эффект применения фенофибрата Трайкор
155 при ВМД и показали его противовоспалительное, вазопротекторное действие,
156 наиболее выраженное в начальной стадии заболевания.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Изменения уровней цитокинов иммунного ответа в слезной жидкости пациентов с ВМД на фоне лечения фенофибратом Трайкор

Table 1. Changes in the levels of cytokines of the immune response in the tear fluid of patients with AMD during treatment with Tricor fenofibrate

Показатель Parameter	Срок наблюдения Period of observation	Основные группы Main groups		
		ВМД AMD		Контроль Control
		I AREDS2 (начальная стадия) (early AMD) (n=20)	II AREDS3 (промежуточная стадия) (intermediate AMD) (n=16)	AREDS 1 (группа риска) (risk group) (n=29)
IL-1 β ; pg/mL	До лечения Before treatment	248,3 * 78,4-1043	674,5* 298,4-1020	100,3 27,0-127,0
	9 мес 9 months	62,27 • 54,7-144	247,9 •* 17,8-708	
IL-2; pg/mL	До лечения Before treatment	300,3 192-743,9	455 136,6-2464	178,9 99,2-335,6
	9мес 9 months	60,9• 48,5-238,5	436* 223-1055	
IL-6; pg/mL	До лечения Before treatment	46,2 * 11,2-302	245* 25,9-680,2	8,61 0,3-20,9
	9мес 9 months	13,6 • 6,8-39	59,1•* 16,2-437	
TNF α ; pg/mL	До лечения Before treatment	153,0* 23,8 -1166	881,4* 232,8-3307	45,8 16,2-91,8
	9мес 9 months	56,4 31,5-241	547* 181-1114	

Примечания:

n - количество протестированных проб СЖ в группе;

* - достоверность различия в группах пациентов с ВМД по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

• - достоверность изменения показателей в группах с ВМД по сравнению с исходными значениями до лечения ($p < 0,05$).

Notes:

n - the number of tested TF samples in the group;

*** - the significance of the difference in the groups of patients with AMD compared with the control ($p < 0,05$);**

• - the reliability of changes in indicators in groups with AMD compared with baseline values before treatment ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика воспалительных маркеров активации сосудистой стенки в слезной жидкости пациентов с ВМД на фоне лечения фенофибратом Трайкор

Table 2. Dynamics of inflammatory markers of vascular wall activation in the tear fluid of patients with AMD during treatment with Tricor fenofibrate

Показатель Parameter	Срок наблюдения Period of observation	Основные группы Main groups		
		ВМД AMD		Контроль Control
		Me min - max	Me min - max	Me min - max
		I AREDS2 (начальная стадия) (early AMD) (n=26)	II AREDS3 (промежуточная стадия) (intermediate AMD) (n=14)	AREDS1 (группа риска) (risk group) (n=23)
MCP-1/ CCL2; pg/mL	До лечения Before treatment	492* 104,8-1126	301,5 219-383,9	102,8 83,9-357
	9мес 9 months	213,9•* 91,7-1260	258,7* 113,8-390	
sE-selectin; ng/mL	До лечения Before treatment	26,3* 4,1-316	43,09* 42,3-43,84	8,64 2,3-18,1
	9мес 9 months	10,4 5,24-29,4	16,1•* 14,4-25,4	
sP-selectin; ng/mL	До лечения Before treatment	28,9* 6,5-104	28,8* 24,3-29,7	14,1 9,8-21,3
	9мес 9 months	14,7 9,1-31,1	21,4* 13-30	
sICAM-1; ng/mL	До лечения Before treatment	23,4* 7,47-159	28,3* 25,85-30,8	9,84 4,26-24,5
	9мес 9 months	12,0 • 8,3-16,7	18,7•* 11,9-39	
sVCAM-1; ng/mL	До лечения Before treatment	6,0 1,1-35,2	1,04 0,94-1,9	5,43 0,92-14,03

	9мес 9 months	6,03 5,18-19,1		
--	-------------------------	-------------------	--	--

Примечания:

n - количество протестированных проб СЖ в группе;

* - достоверность различия в группах пациентов с ВМД по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

• - достоверность изменения показателей в группах с ВМД по сравнению с исходными значениями до лечения ($p < 0,05$).

Notes:

n - the number of tested TF samples in the group;

*** - the significance of the difference in the groups of patients with AMD compared with the control ($p < 0,05$);**

• - the reliability of changes in indicators in groups with AMD compared with baseline values before treatment ($p < 0,05$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Балацкая Наталья Владимировна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, 105062, Москва, Россия, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19.

Тел.: +7 (916) 976-61-27.

E-mail: balnat07@rambler.ru

Balatskaya Natalia Vladimirovna - PhD (Biology), Leading Researcher, Head of the Department of Immunology and Virology of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russian Federation, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19.

Phone: +7 (916) 976-61-27.

E-mail: balnat07@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Куликова Ирина Геннадиевна - биолог вирусологической – микробиологической лаборатории отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения России, Москва

Kulikova Irina Gennadievna - Biologist of the Department of Immunology and Virology of the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Еремеева Екатерина Александровна - к.м.н., врач – офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения России, Москва
Eremeeva Ekaterina Alexandrovna - PhD (Medicine), Eye Physician, Outpatient Department for Adults, Helmholtz Research Institute for Ocular Diseases, Russian Ministry of Health Care, Moscow, Russia

Андрюшин Александр Евгеньевич - научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения России, Москва
Andryushin Alexander Evgenievich - Researcher of the Department of Immunology and Virology of the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕНОФИБРАТА ТРАЙКОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАЧАЛЬНОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

IMMUNOCORRECTIVE EFFECTS OF TRICOR FENOFIBRATE IN THE TREATMENT OF THE EARLY AND INTERMEDIATE STAGES OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Иммунокоррекция фенофибратом при ВМД

Immunocorrection with fenofibrate in AMD

Ключевые слова: ВМД, воспаление, финофибраты, слезная жидкость, цитокины, молекулы адгезии

Keywords: AMD, inflammation, phenofibrates, tear fluid, cytokines, adhesion molecules

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 6

Количество таблиц – 2

Количество рисунков – 0

Дата поступления: 31.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Номер ссылк и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high- dose supplementation with vitamins C and E, betacarotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS. Arch. Ophthalmol., 2001, Vol. 119, pp. 1417-1436.	Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high- dose supplementation with vitamins C and E, betacarotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS. Arch. Ophthalmol., 2001, Vol. 119, pp. 1417-1436.	doi:0.1001/archopht.119.10.1417.
2.	Chakravarthy U., Wong T.Y., Fletcher A., Pault E., Evans C., Zlateva G., Buggage R., Pleil A., Mitchell P. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmology, 2010, Vol. 10, no. 31.	Chakravarthy U., Wong T.Y., Fletcher A., Pault E., Evans C., Zlateva G., Buggage R., Pleil A., Mitchell P. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC	doi:10.1186/1471-2415-10-31.

		Ophthalmology, 2010, Vol. 10, no. 31.	
3.	Chen Q., Jiang N., Zhang Y., Ye S., Liang X., Wang X., Lin X., Zong R., Chen H., Liu Z. Fenofibrate Inhibits Subretinal Fibrosis Through Suppressing TGF- β -Smad2/3 signaling and Wnt signaling in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Front Pharmacol., 2020, Vol.11, P. 580884.	Chen Q., Jiang N., Zhang Y., Ye S., Liang X., Wang X., Lin X., Zong R., Chen H., Liu Z. Fenofibrate Inhibits Subretinal Fibrosis Through Suppressing TGF- β -Smad2/3 signaling and Wnt signaling in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Front Pharmacol., 2020, Vol.11, P. 580884.	doi:10.3389/fphar.2020.580884.
4.	Dunbar H.M.P., Behning C., Abdirahman A., Higgins B.E., Binns A.M., Terheyden J.H., Zakaria N., Poor S., Finger R. P., Leal S., Holz F. G, Schmid M., Crabb D.P., Rubin G. S., Luhmann U.F.O. Repeatability and Discriminatory Power of Chart-Based Visual Function Tests in Individuals With Age-Related Macular Degeneration:	Dunbar H.M.P., Behning C., Abdirahman A., Higgins B.E., Binns A.M., Terheyden J.H., Zakaria N., Poor S., Finger R. P., Leal S., Holz F. G, Schmid M., Crabb D.P., Rubin G. S., Luhmann U.F.O. Repeatability and Discriminatory Power of Chart-Based Visual Function Tests in Individuals With Age-	doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.2113.

	A MACUSTAR Study Report. JAMA Ophthalmol., 2022, Vol.140, no8, pp.780–789.	Related Macular Degeneration: A MACUSTAR Study Report. JAMA Ophthalmol., 2022, Vol.140, no8, pp.780–789.	
5.	Grabacka M., Pierzchalska M., Płonka P.M., Pierzchalski P. The Role of PPAR Alpha in the Modulation of Innate Immunity. Int J Mol Sci., 2021, Vol. 22(19), P.10545.	Grabacka M., Pierzchalska M., Płonka P.M., Pierzchalski P. The Role of PPAR Alpha in the Modulation of Innate Immunity. Int J Mol Sci., 2021, Vol. 22(19), P.10545.	doi: 10.3390/ijms221910545.
6.	Grimes K. R., Aloney A., Skondra D., Chhablani J. Effects of systemic drugs on the development and progression of age-related macular degeneration. Surv. Ophthalmol., 2023, Vol.68, no 3, pp.332-346.	Grimes K. R., Aloney A., Skondra D., Chhablani J. Effects of systemic drugs on the development and progression of age-related macular degeneration. Surv. Ophthalmol., 2023, Vol.68, no 3, pp.332-346.	doi: 10.1016/j.survophthal.2023.01.007.
7.	Jin L., Hua H., Ji Y., Jia Z., Peng M., Huang S. Anti-inflammatory role of fenofibrate in treating diseases.		doi: 10.17305/bb.2022.8534.

	Biomol Biomed., 2023, Vol.23, no 3, pp. 376-391.		
8.	Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. Lancet, 2012, Vol.379, no 9827, pp.1728-1738.		doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
9.	Moran E., Ding L., Wang Z., Cheng R., Chen Q., Moore R., et al. Protective and antioxidant effects of PPAR α in the ischemic retina // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2014, Vol.55, pp. 4568–4576.		doi:10.1167/iovs.13-13127
10.	Rosa J. G. S., Disner G.R., Pinto F. J., Lima C., Lopes-Ferreira M. Revisiting Retinal Degeneration Hallmarks: Insights from Molecular Markers and Therapy Perspectives. Int. J. Mol. Sci., 2023, Vol.24, no17, P.13079.	Rosa J. G. S., Disner G.R., Pinto F. J., Lima C., Lopes-Ferreira M. Revisiting Retinal Degeneration Hallmarks: Insights from Molecular Markers and Therapy Perspectives. Int. J. Mol. Sci., 2023, Vol.24, no17, P.13079.	doi:10.3390/ijms241713079
11.	Roubeix C., Sahel J.A., Guillonneau X., Delarasse C., Sennlaub F. [On	Roubeix C., Sahel J.A., Guillonneau X., Delarasse C.,	doi: 10.1051/medsci/2020159

	the inflammatory origins of AMD]. Med Sci (Paris), 2020, Vol. 36, no10, pp.886-892.	Sennlaub F. [On the inflammatory origins of AMD]. Med Sci (Paris), 2020, Vol. 36, no10, pp.886-892.	
12.	Sacks F. M. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. Am J Cardiol., 2008, Vol.102, no12A, pp.34L-40L.	Sacks F. M. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. Am J Cardiol., 2008, Vol.102, no12A, pp.34L-40L.	doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.073.
13.	Simo R., Hernandez C. Fenofibrate for diabetic retinopathy.Lancet, 2007, Vol. 70, no 9600, pp.1667- 1668.	Simo R., Hernandez C. Fenofibrate for diabetic retinopathy.Lancet, 2007, Vol. 70, no 9600, pp.1667-1668.	doi:10.1016/S0140-6736(07)61608-0.
14.	The ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med., 2010, Vol. 363, no3, pp. 233-244.	The ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med., 2010, Vol. 363, no3, pp. 233-244.	doi: 10.1056/NEJMoa1001288.