## Обзор литературы

УДК 617.7-036.12-085

# Перспективы применения современных антиоксидантов в лечении хронических заболеваний глаз

О. П. Витовская, д-р мед. наук, профессор; Л. Д. Пичкур, д-р мед. наук,

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца; Киев (Украина)

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины»;

Киев (Украина)

E-mail: vo.visiondep@gmail.com

#### Ключевые слова:

окислительный стресс, ВМД, глаукома, диабетическая ретинопатия, антиоксиданты, астаксантин

По данным ВОЗ, в мире около 285 миллионов человек страдают от нарушений зрения, из которых 39 миллионов поражены слепотой и 246 миллионов имеют пониженное зрение. Около 90% людей, страдающих от нарушений зрения, живут в странах с низким уровнем дохода. 82% людей, страдающих слепотой, входят в возрастную группу 50 лет и старше, в то время как эта возрастная группа составляет 20% населения мира.

Сегодня уже не вызывает сомнения роль свободных радикалов в развитии таких заболеваний как ВМД, глаукома, катаракта, диабетическая ретинопатия, которые занимают ведущее место среди причин инвалидности по зрению в Украине.

Одним из самых мощных антиоксидантов является астаксантин, превышающий по своей эффективности лютеин и зеаксантин. В результате высокой биодоступности, возможности преодолевать гематоэнцефалический барьер, а также многогранного механизма действия, его применение может быть эффективным в лечении хронической инвалидизирующей патологии, такой как глаукома, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация.

По данным ВОЗ в мире около 285 миллионов человек страдают от нарушений зрения, из которых 39 миллионов поражены слепотой и 246 миллионов имеют пониженное зрение. Около 90% людей, страдающих от нарушений зрения, живут в странах с низким уровнем дохода. 82% людей, страдающих слепотой, входят в возрастную группу 50 лет и старше, в то время как эта возрастная группа составляет 20% населения мира. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что население планеты с 1990 до 2015 года увеличилось на 35% (с 5,3 до 7,3 млрд.), а количество людей в возрасте старше 50 лет практически за этот период удвоилось — с 878 млн. в 1990 году до 1млрд. 640 млн. в 2015 году [1].

По прогнозам к 2050 году население планеты увеличится до 9,7 млрд., а количество людей в возрасте старше 60 лет возрастет до 2,1 млрд. (22% населения).

Учитывая тот факт, что население планеты стареет, все большее количество людей окажется в группе риска нарушения зрения в результате возрастных хронических заболеваний. В то же время, 80% всех случаев нарушения зрения можно предотвратить или вылечить. В связи с возрастающим бременем хронических глазных болезней ВОЗ координирует глобальные научные исследования в целях создания служб и разработки политики для борьбы с диабетической ретинопатией, глаукомой, возрастной дегенерацией желтого пятна и аномалиями рефракции [2].

Основными глобальными причинами слепоты являются катаракта (65,2 млн., 26%), нарушения рефракции (123,7 млн., 49%), ВМД (10,4 млн., 4%), глаукома (7 млн., 3%), диабетическая ретинопатия (3 млн., 1%) [3]. В то же время, если катаракта и нарушения рефракции приводит к слепоте, которую можно вылечить, то ВМД, глаукома и диабетическая ретинопатия ведут к необратимой потере зрения. Слепота и слабовидение — не только медицинская, но и социально-экономическая проблема. Так, по данным International Federation on Aging, затраты, связанные со слепотой, составляют 2,8 триллиона долларов, в том числе непрямые затраты — 760 миллионов долларов [4].

Каждый четвертый европеец старше 60 лет имеет ВМД. В Европейском регионе количество людей, имеющих ВМД, составляет 34 млн. с прогнозируемым увеличением этого показателя на 25% до 2050 года [5].

Подобная ситуация наблюдается и в отношении диабетического поражения глаз. По данным эпидемиологических исследований, у каждого четвертого пациента с диабетом наблюдается поражение органа зрения, что составляет только в Европейском регионе около 4 млн. человек. Каждый год у 4,6% пациентов с диабетом в Европе впервые регистрируют диабетическое поражение глаз, а это составляет 770000 пациентов в

год. Учитывая рост распространенности диабета во всем мире, офтальмологи столкнутся с резким увеличением пациентов с диабетической ретинопатией. Так, только в Европейском регионе к 2040 году количество людей, имеющих диабетическое поражение глаз, увеличится на 6% [5].

В Украине наибольший удельный вес среди офтальмопатологии у взрослого населения имеют близорукость, катаракта, глаукома, заболевания конъюнктивы. В структуре распространенности офтальмологических заболеваний в 2014 году доля конъюнктивитов и других заболеваний конъюнктивы составляла 12,63%, катаракты — 15,6%, миопии — 12,44%, глаукомы — 7,41%, заболеваний сетчатки — 0,6%. Среди причин инвалидности по зрению в 2015 году первое место занимала глаукома, второе — заболевания сетчатки и третье — травмы органа зрения. Таким образом, несмотря на сравнительно небольшой уровень распространенности этих заболеваний, они являются основным прчинами слепоты в Украине и представляют важную медико-социальную проблему [6, 7, 8].

Патогенез возрастной макулярной дегенерации до конца не ясен, но связь заболевания с процессами старения является общепризнанной. ВМД относится к многофакторным заболеваниям, т.е. отсутствует какаялибо единственная причина развития заболевания, а есть много факторов, повышающих риск возникновения патологии. К ним относятся возраст, наследственность, нарушения метаболические и гемореологические, оксидативный стресс. Причем, окислительному стрессу отводится важное место в развитии ВМД.

Кислород необходим клеткам для образования энергии. Во время этих химических процессов образуются свободные радикалы, и когда их становится много, запускается цепная реакция, в результате которой гибнут клетки и, в первую очередь, нервные.

Окислительный стресс проявляется активацией свободнорадикального окисления и поражения белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран. С другой стороны окислительный стресс - это отсутствие равновесия между прооксидантами и антиоксидантами, между процессами окисления и восстановления. Другими словами, окислительный стресс возникает при резком увеличении свободных радикалов или при снижении активности антиоксидантной системы. Все факторы, которые способствуют формированию свободных радикалов, называются прооксидантными. Наиболее важными с точки зрения развития офтальмопатологии является влияние коротковолновой части спектра, курение, вредные химические вещества в окружающей среде, и т.д. Сегодня уже не вызывает сомнения роль свободных радикалов в развитии таких заболеваний как ВМД, глаукома, катаракта, диабетическая ретинопатия.

Антиоксиданты, основное звено антиоксидантной системы, – вещества, которые которые могут уменьшить или нейтрализовать интенсивность свободно-

радикального окисления. К ним относятся витамины, ферменты, белки и т.д.

Антиоксиданты классифицируют на ферментативные и неферментативные [9, 10, 11] (рис. 1).

К неферментативным антиоксидантам относятся минералы (медь, селен, цинк и пр.), витамины (группы В, А, Е, С), каротиноиды (β -каротин, лютеин, кантаксантин, зеаксантин, астаксантин и пр.)

Каратиноиды входят в семейство, состоящее из 600 пигментов. Они имеют особое значение в сохранении здоровья сетчатки и профилактике ее заболеваний. Сетчатка постоянно находится под воздействием факторов, которые провоцируют образование свободных радикалов — свет и кислород. С другой стороны, сетчатка очень чувствительна к окислению, гипоксии. Антиоксидантные свойства каратиноидов обусловливают их фотозащитное, радиопротекторное, антиканцерогенное действие [12].

Ряд авторов полагает, что каратиноиды реализуют антиоксидантную защиту двумя путями. Во-первых, будучи максимально сконцентрированы в макулярной области и локализуясь в пигментном эпителии, они непосредственно обеспечивают антиоксидантную защиту. С другой стороны, они играют роль фильтра для сетчатки, экранируют ее от повреждающего действия света.

Одним из самых мощных антиоксидантов является астаксантин, превышающий по своей эффективности лютеин и зеаксантин. Астаксантин – красный пигмент – присутствует в морепродуктах (лосось, форель, креветки) и у некоторых птиц (перепел). Основной источник астаксантина – зеленые водоросли haematococcus pluvialis, красные дрожжи, Phaffia rhodozyma

Астаксантина обладает уникальными химическими свойствами и биодоступностью, которые объясняются его химической структурой [13]. У него две карбонильные группы, две гидроксильные группы и 11 коньюгированных двойных этиленовых цепочек. Он может выступать как сильный антиоксидант, являясь донором электронов и в результате взаимодействия со свободными радикалами, прерывать их реакции в живом организме [14, 15]. Так, полярные каротиноиды (например, свободный астаксантин), как правило, имеет большую биодоступность, нежели неполярные (например, бета каротин) [16].

В последние годы было много исследований, продемонстрировавших антиоксидантное влияние астаксантина in vitro и in vivo [17, 18]. Недавно появилось сообщение о том, что астаксантин может ингибировать образование липидных пероксидов и усиливать антиоксидантный статус ферментов [19]. Действие света на липиды и ткани, особенно коротковолновой части спектра, приводит к образованию атомарных форм кислорода и в дальнейшем – к фотоповреждению липидов и тканей. Астаксантин является фотопротектором [20], который может быть намного эффективнее b-каротина и лютеина [21].

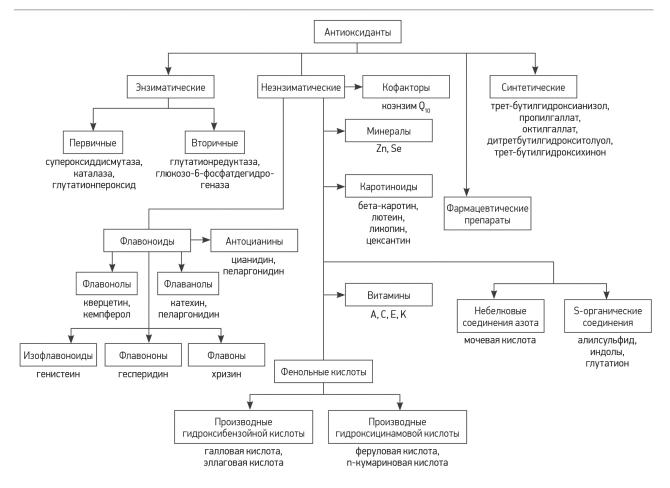


Рис. 1. Основные классы антиоксидантов [9, 10, 11].

В некоторых случаях антиоксидантная активность астаксантина была выше, чем у витамина Е и b-каротина 24, 28. Исследователи сделали вывод, что у аксантатина антиоксидантная активность в десять раз выше, чем у других каратиноидов, таких как зеаксантин, лютеин, кантаксантин и b-каротин, и в 100 раз выше, чем у токоферола. Некоторые авторы называют астаксантин «супер витамин Е» [22].

Кроме этого, известно и о других эффектах астаксантина, включая противоопухолевый, противоспалительный, антидиабетический, иммуномоделирующий и нейропротекторный [23]. Астаксантин никогда не превращается в прооксидант (в отличие от b-каротина)

В исследованиях на животных было показано, что астаксантин может преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в сетчатке так же, как лютеин. Nagaki и соавт. [24] продемонстрировали, что прием 6 мг астаксантина в сутки приводит к уменьшению зрительной утомляемости среди работников, которые работают с дисплеями. Исходя из одной из теорий развития оксидативного стресса, которая предполагает, что в результате нарушения кровообращения антиоксиданты не поступают в проблемную область или поступают туда в малом количестве, важным яв-

ляется то, что астаксантин улучшает кровообращение в капиллярах сетчатки глаз здоровых волонтеров, при стабильном уровне внутриглазного давления [25]. В то же время, Izumi-Nagai и соавт. [26] сделали вывод, что лечение астаксантином значительно угнетает процессы неоваскуляризации.

При катаракте свободные радикалы, накапливаясь, повреждают структуру белков хрусталика с дальнейшим развитием его помутнения. Было выявлено, что астаксантин может обеспечивать защиту бета-кристаллина от оксидативного стресса, а значит может предотвращать развитие катаракты [27]. Liao и соавт. [25] сообщили о том, что астаксантин может взаимодействовать с селенитом, накопление которого возможно непосредственно влияет на развитие катаракты.

Nakajima и соавт. [28] обнаружили, что астаксантин имеет нейропротекторное действие, которое направлено на защиту ганглионарных клеток сетчатки. Согт и соавт. [29] продемонстрировали, что астаксантин значительно снижает процент апоптозных клеток в сетчатке крыс с повышенным внутриглазным давлением. Таким образом, авторы подтвердили роль оксидативного повреждения при офтальмогипертензии и защитную при этом роль астаксантина.

Otton и соавт. [30] показали, что астаксантин может быть хорошим адьювантом для профилактики или коррекции дисфункции лимфоцитов, связанной с диабетом у пациента. Nishigaki и соавт. [31] недавно обнаружили, что астаксантин, возможно, подавляет неферментное гликирование и цитотоксичность, вызванную гликированными хелатами белок/железо в эндотелиоцитах пупочной вены человека, предупреждая окисление липидов и белков и повышая активность антиоксидантов ферментов in vitro.

Кроме того, Hussein и соавт. [32] исследовали влияние астаксантина на метаболический синдром, смоделированный на животных, и выявили, что астаксантин значительно снижал уровень глюкозы крови, триглицеридов, а также повышал уровень холестерина, липопротеидов высокой плотности. Авторы сделали вывод о том, что астаксантин нейтрализует инсулинорезистентность и повышает чувствительность к инсулину.

Сhan и соавт. [33] показали, что аксантантин усиливает стабильность клеточных и митохондриальных мембран. В этих исследованиях было продемонстрировано, что он имеет протекторное действие при нейродегенеративных процессах и может быть перспективным средством в лечении нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. болезнь Паркинсона [33, 34].

Таким образом, исходя из особенностей строения астаксантина, высокой биодоступности, возможности преодолевать гематоэнцефалический барьер, многогранного механизма действия, его применение будет эффективным в лечении хронической инвалидизирующей патологии, такой как глаукома, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация.

#### Литература

- 1. **Peter Ackland, Serge Resnikoff, and Rupert Bourne** World blindness and visual impairment: despite many successes, the problem is growing (https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC5820628/).
- 2. Нарушения зрения и слепота. Информационный бюллетень N°282, август 2014 (https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment)
- Витовская О.П. Стратегия укрепления здоровья (health promotion) в офтальмологии. Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. Глаукома. 2013. №3. C.88-92
- http://www.ifa-fiv.org/ifa-publication/demographics/thehigh-cost-of-low-vision-the-evidence
- 5. Retinal Diseases in Europe Prevalence, incidence and healthcare needs, brief report, 2017. 28 p.
- Вітовська О.П., Васюта В.А. Шляхи вдосконалення системи медичної допомоги хворим з атрофією зорових нервів. Східноєвропейський журнал. №1 (26). 2016. С.58-59
- Витовская О.П., Алифанова Т.А., Повещенко Ю.Л.
   Эпидемиологические аспекты первичной инвалидности
   вследствие глаукомы в Украине. Офтальмология. 2016,
   №2(04). С.16-26

- Вітовська О.П., Васюта В.А. Аналіз динаміки захворюваності на атрофії зорових нервів в Україні Вісник наукових досліджень 2015. №3.- С.72 75
- Polumbryk M., Ivanov S., Polumbryk O. Antioxidants in food systems. Mechanism of action. Ukr. J. Food Sci. 2013. V.1. P. 15—40.
- Carocho M., Ferreira I.C.F.R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. Food Chem. Toxicol. 2013. V. 57. P. 15—25.
- Резников А.Г., Полумбрик О.М., Бальон Я.Г., Полумбрик М.О. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. Вісн. НАН України, 2014, №10 С.17-29
- 12. **Бриттон**  $\Gamma$ **.** Биохимия природных пигментов. М.: Мир, 1986. 121 с.
- Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M et al.: Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. Eur. J. Nutr. 2010; 49: 119–126.
- 14. Hussein G, Goto, H, Oda, S, Sankawa, U et al. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats. Biol Pharm Bull 2006; 29:684–688.
- 15. Ranga Rao A, Raghunath Reddy, R L Baskaran, V Sarada R., Ravishankar G A. Characterization of microalgal carotenoids by mass spectrometry and their bioavailability and antioxidant properties elucidated in rat model. J. Agric. Food Chem. 2010; 58:8553–8559.
- Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. Curr. Nutr. Food Sci. 2008; 4:240–258.
- Miki. W. Biological functions and activities of animal carotenoids. Pure Appl. Chem. 1991;63(1):141-146.
- Palozza P. and Krinsky N.I. Astaxanthin and canthaxanthin are potent antioxidants in a membrane model. Arch. Biochem. Biophys 1992; 297:291-295.
- 19. **Nishigaki I, Rajendran P, Venugopal R, Ekambaram G et al.** Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. Phytother. Res. 2010; 24: 54–59
- Papas A.M. Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health, CRC Press 1999.
- Greene L. Asthma and oxidant stress: Nutritional, environmental, and genetic risk factors. J. Am. Coll. Nutr. 1995;14: 317–324.
- 22. Higuera-Ciapara I, Fe'lix-Valenzuela, L, Goycoolea, F M: Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2006; 46: 185–196
- Hussein G., Sankawa U., Goto H., Matsumoto K., Watanabe H. Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. J. Nat. Prod. 2006; 69: 443–449.
- 24. **Nagaki Y., Mihara M., Tsukahara H., Ono S.** The supplementation effect of astaxanthin on accommodation and asthenopia. J. Clin. Ther. Med. 2006; 22: 41–54.
- 25. Liao J.H., Chen C.S., Maher T.J., Liu C. Y. et al. Astaxanthin interacts with selenite and attenuates selenite-induced cataractogenesis. Chem. Res. Toxicol. 2009;22: 518–525.
- Izumi-Nagai K., Nagai N., Ohgami K., Satofuka S. et al.: Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-in-flammatory carotenoid astaxanthin. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49: 1679–1685.
- 27. WuT.H., Liao J.H., Hou W.C., Huang F.Y. et al. Astaxanthin protects against oxidative stress and calciuminduced porcine

- lens protein degradation. J. Agric. Food Chem. 2006; 54: 2418-2423.
- Nakajima Y., Inokuchi Y., Shimazawa M., Otsubo K. et al. Astaxanthin, a dietary carotenoid, protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in mice in vivo. J. Pharm. Pharmacol 2008; 60: 1365–1374.
- Cort A., Ozturk, Akpinar N, Unal D. M. et al. Suppressive effect of astaxanthin on retinal injury induced by elevated intraocular pressure. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010; 58: 121–130
- 30. Otton R., Marin D.P., Bolin A.P., Santos R.D. et al.: Astaxanthin ameliorates the redox imbalance in lymphocytes of experimental diabetic rats. Chem. Biol. Interact. 2010; 186: 306–315.
- 31. **Nishigaki I., Rajendran P., Venugopal R., Ekambaram G. et al.** Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. Phytother. Res. 2010; 24:54–59.

- 32. **Hussein G., Nakagawa T., Goto H., Shimada Y. et al.:** Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. Life Sci. 2007; 80: 522–529.
- 33. Chan K.C., Mong M.C., Yin A.C. Antioxidative and antiinflammatory neuroprotective effects of astaxanthin and canthaxanthin in nerve growth factor differentiated PC12 cells. J. Food Sci. 2009; 74: H225–H231.
- 34. Liu X.B., Shibata T., Hisaka S., Osawa T. Astaxanthin inhibits reactive oxygen species-mediated cellular toxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells via mitochondria-targeted protective mechanism. Brain Res. 2009;1254: 18–27.

Статья публикуется при поддержке фирмы "Valartin Pharma"

Поступила 20.02.2020

### Перспективи застосування сучасних антиоксидантів в лікуванні хронічних захворювань очей

Вітовська О.П., Пічкур Л.Д.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця; Київ (Україна) ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»; Київ (Україна)

За даними ВООЗ, у світі близько 285 мільйонів людей страждають від порушень зору, з яких 39 мільйонів вражені сліпотою і 246 мільйонів мають знижений зір. Близько 90% людей, які страждають від порушень зору, живуть в країнах з низьким рівнем доходу. 82% людей, які страждають сліпотою, входять у вікову групу 50 років і старше, в той час як ця вікова група становить 20% населення світу.

Сьогодні вже не викликає сумніву роль вільних радикалів у розвитку таких захворювань як ВМД, глаукома, катаракта, діабетична ретинопатія, які займають провідне місце серед причин інвалідності по зору в Україні.

Одним з найбільш потужних антиоксидантів є астаксантин, перевищуючи за своєю ефективністю лютеїн і зеаксантин. В результаті високої біодоступності, можливості долати гематоенцефалічний бар'єр та багатогранного механізму дії, його застосування може бути ефективним в лікуванні хронічної тяжкої патології, такої як глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулярна дегенерація.

Ключові слова: окислювальний стрес, ВМД, глаукома, діабетична ретинопатія, антиоксиданти, астаксантин