

Нейропротекторные эффекты лютеина в сетчатке глаза

В последние годы было разработано большое количество препаратов для лечения различных заболеваний глаза, в то время как в отношении их профилактики достигнут лишь незначительный прогресс. В частности, очень важной является защита нервной ткани, поскольку она обладает низким регенерационным потенциалом. Целесообразность использования нутрицевтиков для поддержания здорового зрения получила подтверждение во многих клинических испытаниях, в том числе в перекрестных обсервационных и интервенционных исследованиях у лиц с возрастной макулопатией. Однако данных о механизме их действия на молекулярном уровне было представлено мало. Этот обзор посвящен лютеину – одному из ксантофильных каротиноидов. Лютеин не синтезируется в организме человека, поэтому есть необходимость получать его с продуктами питания. Лютеин доставляется в сетчатку глаза и накапливается в макуле. В этой статье описаны нейропротекторные свойства лютеина и лежащие в их основе молекулярные механизмы, установленные на моделях патологии органа зрения у животных, в том числе при диабетической ретинопатии.

Общая информация о лютеине

Фитохимические вещества – это биологически активные соединения растительного происхождения, не являющиеся эссенциальными нутриентами для поддержания жизни, однако считается, что они играют защитную роль против внешних факторов, таких, например, как ультрафиолетовый спектр световых волн, который представляет угрозу для зрения.

Группа каротиноидов включает фитохимические вещества с базовой структурой C₄₀H₅₆. Эти соединения действуют как антиоксиданты. Они содержат несколько двойных связей, которые реагируют с активными формами кислорода, снижая уровень свободных радикалов. В группу каротиноидов входят каротины, которые состоят только из углерода и водорода, и ксантофиллы, которые включают также кислород. Лютеин относится к ксантофилам, являясь гидроксикаротиноидом (C₄₀H₅₆O₂) (рис. 1).

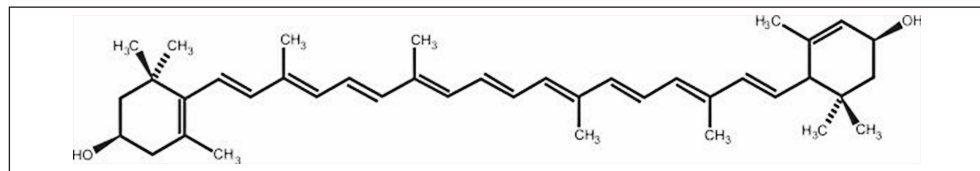


Рис. 1. Химическая структура лютеина

Свойства лютеина отличаются от таковых каротинов. Каротины превращаются в организме в витамин А и поэтому называются провитамином А.

Лютеин – желтый кристалл, который содержится в некоторых овощах, таких как капуста, шпинат и брокколи, а также в цветах календулы, которые используются в качестве источника вспомогательных микроэлементов.

В организме человека лютеин не синтезируется и поступает только из рациона питания. Лютеин всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь и доставляется в печень, легкие и сетчатку.

В сетчатке глаза человека лютеин концентрируется преимущественно в макуле (центральной зоне сетчатки), поэтому называется макулярным пигментом. Химический анализ макулярного пигмента выявил два стереоизомера с одинаковыми свойствами – лютеин и зеаксантин. Соотношение этих изомеров отличается в разных тканях (например, в сетчатке и плазме крови), поэтому предполагается, что они могут локально трансформироваться друг в друга. Исследование F. Khachik et al. (1997) показало, что эти трансформации (лютеин ↔ мезозеаксантин ↔ зеаксантин) – происходят посредством серии окислительно-восстановительных реакций и реакций изомеризации двойной связи.

Установлено, что лютеин находится не только в макуле, но и в сетчатке в целом. Он обнаружен и в наружных сегментах фоторецепторов, воспринимающих световые сигналы, и в пигментном эпителии сетчатки, где наружные

сегменты фоторецепторов фагоцитируются и перерабатываются. Но, что интересно, спектроскопия резонансного комбинационного рассеяния показала, что лютеин в наибольшей концентрации находится в слое нейронной сети сетчатки, соединяющем фоторецепторные клетки (наружный ядерный слой) с вторичными нейронами (внешний плексиформный (сплетениевидный) слой) (рис. 2).

Поскольку лютеин является желтым пигментом, полагают, что он действует как фильтр синего света, относящегося к высокоэнергетической части видимого спектра.

Результаты клинических исследований

Давно известно, что некоторые фитохимические вещества могут оказывать лечебное действие. Например, сердечные гликозиды были впервые выделены из листьев наперстянки, а анагетик морфин – из опийного мака. Свойства

из субисследований AREDS было показано, что употребление с пищей больших доз лютеина/зеаксантина достоверно снижало риск развития поздних стадий ВМД (атрофической и экссудативной), и пациенты реже попадали в группу высокого риска развития ВМД по сравнению с теми, кто употреблял меньшее количество этих веществ. Полученные данные позволили предположить, что лютеин играет защитную роль в сохранении зрения.

Другое исследование с участием 90 больных с атрофической стадией ВМД показало, что употребление лютеина повышает оптическую плотность макулярного пигмента и коррелирует с увеличением контрастной чувствительности зрительного анализатора (Richer S. et al., 2004). Частота возникновения экссудативной стадии ВМД была ниже у тех, кто принимал большое количество лютеина или зеаксантина (Tan J.S. et al., 2008), а также у лиц с высоким уровнем каротиноидов в плазме крови (Eye Disease Case-Control Study; Michikawa T. et al., 2009), чего не было показано для других антиоксидантов, витаминов С, Е и селена (Eye Disease Case-Control Study).

Исследование с использованием донорских тканей глаза продемонстрировало отрицательную корреляцию между

оказывать местное защитное действие, предотвращая риск развития ВМД.

В исследовании AREDS была установлена связь между артритом и ВМД, а также между генетической аномалией фактора комплемента и ВМД, что свидетельствует о роли воспаления в развитии ВМД. Однако противовоспалительное действие лютеина пока что не получило достаточных подтверждений.

Сетчатка является частью центральной нервной системы и, как и другие нервные ткани, плохо регенерирует или не восстанавливается вовсе. Таким образом, очень важно защитить нейроны сетчатки от окислительного стресса и воспаления. Многие заболевания, включая диабет и ВМД, ассоциированы с окислительным стрессом и воспалением. Для оценки потенциала лютеина в качестве превентивной терапии при этих заболеваниях важно изучить механизмы его действия in vivo.

Биологические эффекты и основные молекулярные механизмы действия лютеина на моделях диабетической ретинопатии у животных

Хорошо известно, что при сахарном диабете имеет место хронический нейродегенеративный процесс, однако до сих пор отсутствуют эффективные средства для его предотвращения. С учетом того, что в патогенезе диабета значительная роль отводится окислительному стрессу, регулярное употребление антиоксидантов, в частности лютеина, может помочь предупредить его развитие в сетчатке.

Нейродегенерация сетчатки при сахарном диабете. На модели сахарного диабета I типа у мышей, вызванного инъекцией стрептозотоцина (вещества, токсичного для производящих инсулин β-клеток поджелудочной железы), нарушение зрительной функции становилось очевидным уже через месяц после развития диабета (Kurihara T. et al., 2008). Электроретинография показала нарушение осцилляторных потенциалов, что свидетельствует о нейродегенеративном процессе в сетчатке. Эти изменения также наблюдаются уже на самых ранних стадиях диабета, еще до появления признаков развития микроангиопатии (Kizawa J. et al., 2006; Yonemura D. et al., 1962). Ретинальная нейродегенерация и нарушения зрения продолжают прогрессировать после развития микроангиопатии. Нарушение функции нейронов сетчатки обусловлено воздействием гипергликемии и других токсических факторов.

Мы установили, что нейродегенерации сетчатки способствует сигнальный путь AT1R (AT1R – рецепторы ангиотензина II) (Kurihara T. et al., 2008). Мы также обнаружили, что этот сигнальный путь активируется локально в сетчатке, и подавление повреждения нейронов с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II не связано со снижением уровня глюкозы в крови.

Внутренний слой сетчатки включает нейронную синаптическую сеть, где происходит первичная интеграция визуальной информации посредством активного высвобождения нейротрансмиттеров. В реализации этой биологической активности важное место отводится синаптическим везикулам. Также установлено, что синаптофизин, компонент синаптических везикул, играет ключевую роль в развитии различных нейродегенеративных заболеваний, скорее всего, посредством

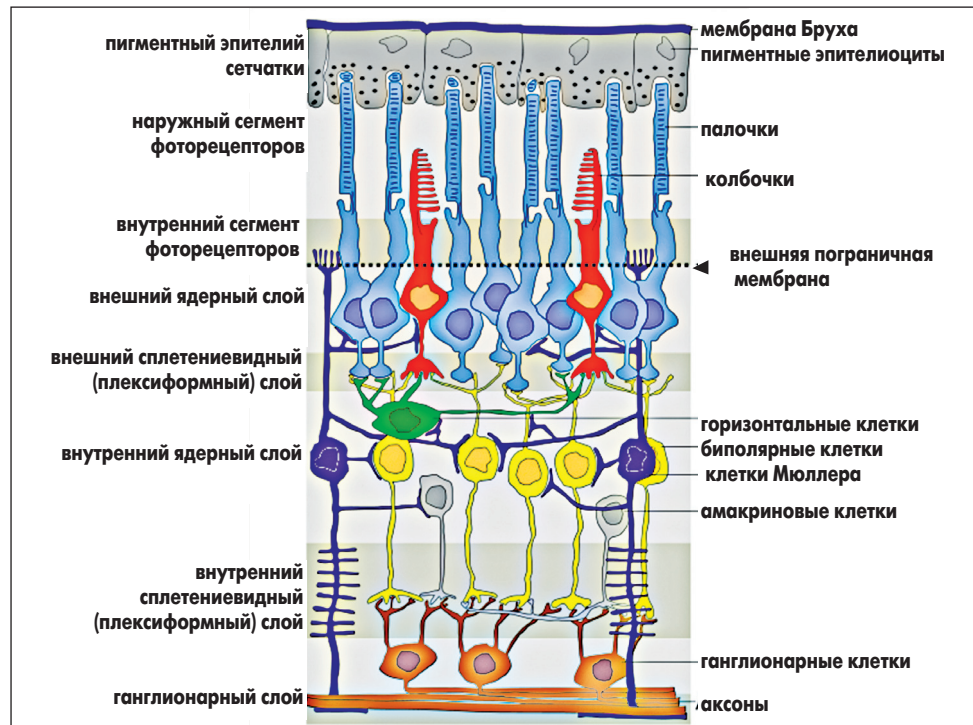


Рис. 2. Слои сетчатки

лютеина начали изучать совсем недавно, и на сегодня получены клинические данные относительно применения только по одному показанию – для превентивной терапии возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

После сообщения о наличии обратной связи между употреблением овощей и фруктов и риском развития ВМД (Seddon J.M. et al., 1994) было спланировано широкомасштабное клиническое исследование AREDS (Age-related Eye Disease Study), в котором изучали пути предупреждения ВМД. В одном

содержанием лютеина в сетчатке и риском развития ВМД (Bone R.A. et al., 2001). Сетчатку 56 доноров с ВМД и 56 лиц контрольной группы исследовали с помощью высокочувствительной жидкостной хроматографии. Уровни лютеина и зеаксантина были ниже в сетчатке лиц с ВМД, как в центральной части сетчатки, включая макулу (62% от уровня в контрольной группе), так и на периферии сетчатки (70-80% от группы контроля).

Все эти наблюдения доказывают, что лютеин, полученный из рациона питания, накапливается в сетчатке и может

возникновения аномалии синаптической передачи. Показано, что генетически аномальный синаптофизин вызывает умственную отсталость (Tagrey P.S. et al., 2009). Его аномальные формы обнаружены при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (Zhan S.S. et al., 1993). Нами продемонстрировано, что уровень синаптофизина также уменьшается в сетчатке при диабете вследствие активации внеклеточной регулируемой киназы (ERK) и провоспалительного сигнального пути AT1R. Участие общих патогенетических механизмов, а именно деградации белков, в развитии диабета и эндотоксин-индуцированного увеита, вызывает интерес и согласуется с предыдущими выводами о том, что негативное влияние диабета на сетчатку опосредовано в том числе воспалением и окислительным стрессом. Поскольку локальная активация сигнального пути AT1R может обуславливать развитие окислительного стресса, нами высказано предположение, что постоянное употребление лютеина может предотвратить нейродегенерацию сетчатки, вызванную диабетом.

Лютеин защищает нейроны сетчатки при сахарном диабете. Было установлено, что у мышей с индуцированным сахарным диабетом диета с повышенным содержанием лютеина позволяет сохранить зрительную функцию. Такой вывод был сделан на основании данных электроретинографии, показавшей предотвращение повреждения внутреннего слоя сетчатки при приеме лютеина (Sasaki M. et al., 2010). Лютеин подавляет образование активных форм кислорода в сетчатке при диабете, причем этот эффект не связан с изменением уровня глюкозы в системном кровотоке. В сетчатке мышей с диабетом, которых кормили лютеином, было отмечено снижение активности ERK и сохранение уровня синаптофизина. Таким образом, хроническая активация ERK также ассоциируется с окислительным стрессом и снижается при применении лютеина вследствие его антиоксидантных и противовоспалительных свойств, что позволяет защитить нейроны. Кроме того, как сообщается, лютеин в сетчатке обезьяны связывается с глутатион-S-трансферазой 1, которая локализуется в синаптической области, наружном плексиформном слое, в дополнение к наружным сегментам фоторецепторных клеток (Bhosale P. et al., 2009). Это распределение согласуется с защитной функцией лютеина в отношении нейронов сетчатки.

Защита белка синаптических везикул синаптофизина с помощью лютеина влияет не только на синаптическую активность. Активность нейронов вызывает перемещение ионов кальция, которое необходимо регулировать для поддержания клеточного выживания и индуцирования экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Уровень BDNF, дефицит которого ассоциирован с рядом нейродегенеративных заболеваний (болезнями Хантингтона, Альцгеймера, Паркинсона), также снижен в сетчатке при диабете (Sasaki M. et al., 2010). Лютеин ослабляет это уменьшение, скорее всего, посредством защиты синаптической активности.

Ожидается, что нейродегенеративные заболевания будут лечить с помощью стратегий, направленных на повышение уровня BDNF, — назначения рекомбинантных белков или препаратов, которые активируют его эндогенную экспрессию, и генной терапии. Если снижение BDNF при этих нейродегенеративных заболеваниях происходит таким же путем, как при диабетической ретинопатии, то назначение лютеина также может рассматриваться

в качестве терапевтической стратегии при этих нейродегенеративных заболеваниях.

Лютеин способствует повышению выживаемости нейронов сетчатки при диабете. Снижение уровня функционального белка нейронов синаптофизина и нейротрофического фактора BDNF задействовано в развитии нейронной дисфункции, что было показано с помощью электроретинографии на моделях животных. Эти изменения видны уже через месяц после развития диабета, хотя в этот период они еще могут быть обратимыми. В конечном счете диабетическое повреждение нейронов приводит к их гибели, и через 4 мес с момента развития диабета количество ганглионарных и внутренних клеток сетчатки заметно уменьшается. По всей

видимости, нейроны сетчатки не делятся, поэтому данное изменение является необратимым. Важно отметить, что лютеин защищает ганглионарные и внутренние клетки сетчатки от гибели в течение как минимум 4 мес после развития диабета. Тот факт, что лютеин не только защищает функцию нейронов, но также поддерживает выживание клеток в экспериментальных исследованиях, помогает понять его эффективность. И хотя необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, уже сегодня можно предположить, что в долгосрочной перспективе постоянное потребление лютеина является потенциальной нейропротекторной и профилактической терапией, направленной на предупреждение развития диабетической ретинопатии.

Выводы

Лютеин синтезируется растениями, в организм млекопитающих он поступает с продуктами питания и накапливается в тканях. Биологические эффекты лютеина доказаны давно, но изучение молекулярных механизмов, лежащих в их основе, еще только начинается. Лютеин влияет на патологические сигнальные пути воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ангиотензин II, а также предотвращает нейродегенерацию, которая может быть вызвана окислительным стрессом.

Сокращенный перевод с англ.
Натали Мищенко

Список литературы находится в редакции.

Curr Pharm Des. 2012; 18(1): 51-6.



Bausch + Lomb – світовий лідер серед дієтичних добавок для очей¹



Окювайт®

науковий підхід
до збереження
здорового зору!

- інноваційний
- найвищої якості



Окювайт® це науково-обґрунтована формула для корекції раціону харчування з метою створення оптимальних умов для:

- збереження гостроти зору
- забезпечення нормальної функції зору
- захисту органа зору від надмірної кількості вільних радикалів

Вживання дієтичних комплексів **Окювайт®**, в 1 таблетці або 1 капсулі яких міститься необхідна кількість компонентів, допомагає захистити зір, попередити та призупинити вікові зміни в очах.

Ефективність дієтичних добавок від компанії Bausch + Lomb підтверджена кількома дослідженнями CARMA, LUNA, AREDS.²⁻⁷

Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України від 16.11.2011 року № 05.03.02-03/110722, від 24.04.2012 року № 05.03.02-03/35578. Текст реклами погоджено з МОЗ України (30.07.12 № 05.01-14-58/3377/7971)

Література

1. Euromonitor International Limited; Ocular Nutritionals is as per Eye Health Supplements definition, which includes formulas to promote eye health or to help prevent macular degeneration. Measures are 2010 retail value figures at retail sales price. 2. SanGiovanni JP et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. Am J Clin Nutr. 2009; 90:1601-1607. 3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoids and vitamin A, E and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS 22. Arch Ophthalmol. 2007; 125:1225-1232. 4. Age-Related Eye Disease Study Group. 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 11. Arch Ophthalmol. (2003); 121:1621-1624. 6. Trieschmann M et al. "Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study" (2007). Exp Eye Res; 84:718-728. 7. U. Chakravarthy, S. Beatty, M. Stevenson and the CARMA study group: Functional and Morphological Outcomes .in the CARMA Clinical Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:E-Abstract1257.

BAUSCH + LOMB

Представництво Шовен анкенфарм Гмбх в Україні, тел.: (044) 467 50 91, вул. Волоська, 51/27-В, Київ, 04070, Україна