

Значение β-каротина для зрения

Н.Б. Чеснокова, МНИИ ГБ им. Гельмгольца

β-каротин относится к классу каротиноидов – соединений, построенных из 8 изопреновых цепей, содержащих по 40 углеродных атомов. Впервые каротиноиды были выделены из моркови, благодаря чему и получили свое название от латинского наименования этого корнеплода. Каротиноиды синтезируются растениями и некоторыми микроорганизмами и в организме человека поступают с пищей. Наиболее распространен в природе β-каротин, он имеется в зеленых частях растений, в плодах и овощах оранжевого цвета, в водорослях, грибах, бактериях, а также содержится в тканях животных и человека. Каротиноиды растворимы в жирах и нерастворимы в воде. Основная функция каротиноидов в растительной клетке – защита ее структур от повреждающего действия свободных радикалов, образующихся в процессе фотосинтеза. Усваиваемый из пищи в тонком кишечнике β-каротин примерно на 50% превращается в каротиноиды, относящиеся к группе витамина А. Наиболее распространенные и функционально активные в организме человека вещества этой группы – ретинол (витамин А – спирт), ретиналь (витамин А – альдегид), ретиноевая кислота (витамин А – кислота). Молекулы присутствующих в организме человека каротиноидов в основном находятся в транс-форме. Только в селезенке имеются цис-формы этих соединений.

Поглощаемый с пищей β-каротин поступает в организм главным образом в стенке тонкого кишечника, где большая часть его (60–80%) расцепляется ферментом β-каротин-15,15'-диоксиксигеназой на две молекулы ретинола. Основным депо ретинола служит печень, где он находится в этерифицированной форме (ретинилпальмитат). В кровоток он поступает в комплексе с транспортным ретинолсвязывающим

N.B.Chesnokova. **THE IMPORTANCE OF BETA CAROTENE FOR VISION**

Beta carotene is an effective antioxidant which regulates free-radical reactions in human organism. The importance of free-radical reactions in the genesis of various eye diseases is proven by lots of studies. The most important role of beta carotene is pro-vitamin A in the photoreceptivity mechanisms. In Vetenon medication, beta carotene presents in its easily acceptable water soluble form together with ascorbic acid and tocopherol.

белком (РСБ), который обеспечивает солюбилизацию гидрофобной молекулы ретинола, защиту ее от окисления и поступление ретинола в клетки, а также защиту тканей от мембранолитического действия свободного ретинола. Проникновение в клетку осуществляется путем связывания этого комплекса со специфическими рецепторами, находящимися в цитоплазматической мембране.

Всасываемый в тонком кишечнике нерасцепленный β-каротин довольно быстро обнаруживается в кровотоке, где он транспортируется лицензиями. Большая часть β-каротина встраивается в атерогенные липопротеиды – хиломикроны (ХМ), лицензии низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП), и небольшая часть обнаруживается в антиатерогенных липопротеидах высокой плотности (ЛВП) [16]. Встраивание β-каротина непосредственно в структуру лицензий препятствует окислительной модификации липопротеидов и увеличивает сродство к холестерину, что в основном определяет антиатерогенные свойства β-каротина. Включение β-каротина в диету человека приводит к ингибированию реакции окислительной модификации ЛНП [15]. В экспериментах на животных показано, что включение β-каротина в рацион на фоне атерогенной диеты значительно снижает степень атерогенного поражения сосудов [21].

Большинство биологических эффектов каротиноидов в животном организме связано с их способностью воздействовать на свободнорадикальную модификацию биологических мембран и макромолекул. Свободные радикалы – это атомы или молекулы, имеющие на своей внешней орбитали неспаренный электрон, что определяет их нестабильное состояние, в котором они стремятся восполнить недостающий электрон за счет других молекул. Первичные радикалы постояннорабатываются в организме в ходе различных биохимических процессов и выполняют жизненно важные функции переноса электронов в дыхательной цепи (убихинон), защиты от микроорганизмов (супероксид), регуляции сосудистого тонуса (оксид азота) и др. Свободные радикалы взаимодействуют с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, модифицируют их свойства. В нормально функционирующем организме постоянно протекают свободнорадикальные реакции, которые контролируются многочисленными антиоксидантами, ингибиющими развитие свободнорадикальных процессов на всех стадиях от инициации в водной фазе до конечных этапов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в липидных структурах – клеточных и внутриклеточных мембранных. Усиление образования свободных радикалов, которое может быть вызвано как внутренними причинами (патологическими процессами),

так и внешними воздействиями (например, ионизирующим излучением) и/или снижением антиоксидантной защиты, приводят к чрезмерной интенсификации свободнорадикальных процессов – окислительному стрессу, лежащему в основе многих патологических процессов. К гидрофильным антиоксидантам, работающим в водной фазе, относят аскорбиновую кислоту, мочевую кислоту, тиомочевину, аминокислоты, содержание SH-группу (тистейн), белки – акцепторы супероксидного аниона: церулоплазмин, лактоферрин и трансферрин, ферменты – супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, каталазу и др. В липидной фазе действуют в основном токоферол, убихиноны, эстрогены и каротиноиды, которые в этой группе соединений обладают наибольшей антиоксидантной активностью. Высокая антиоксидантная активность β-каротина определяется наличием у него 11 двойных сопряженных связей, в которой р-электроны делокализованы по всей длине цепочки. Энергетические характеристики такой структуры позволяют ей связывать неспаренные электроны или пероксирадикал. Показано, что каротиноиды увеличивают свой антирадикальный потенциал при совместном действии с другими жирорастворимыми антиоксидантами, например, α-токоферолом [5, 14].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано снижение риска развития онкологических заболеваний при включении в диету каротиноидов. Полагают, что способность β-каротина к регуляции клеточного роста и дифференцировки, синтеза цитокинов в нормальных и опухолевых клетках определяется их ферментативным расщеплением до ретиноидов. В основе антимутагенной активности β-каротина лежит его антиоксидантная активность и способность к гашению свободных радикалов. Кроме того, показано иммуномодулирующее действие β-каротина, которое заключается в активации синтеза Т-зависимых антител, цитокинов и интерлейкинов; предполагают, что это действие осуществляется на уровне регуляции транскрипции генов [4]. Физиологическая роль витамина А в организме связана с процессами

размножения и роста, дифференцировки эпителиальной и костной ткани, в поддержании иммунологического статуса, а также в осуществлении зрительной функции – фоторецепции [8].

Недостаточность витамина А приводит к нарушениям, в основе которых лежит генерализованное поражение эпителия, выражющееся в его метаплазии и кератинизации. Поражаются кожные покровы, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути. Нарушение барьера функции эпителия и нарушение иммунитета приводят к снижению устойчивости к инфекции. Первые симптомы недостаточности витамина А проявляются в нарушениях со стороны органа зрения. Самым первым симптомом становится нарушение темновой адаптации, что связано с непосредственным участием витамина А в механизмах фоторецепции. Затем отмечаются сухость конъюнктивы и снижение секреции слезных желез, утолщение, покраснение и складчатость конъюнктивы, выявляются бляшки Бито, разбросанные по склере между веками, такие же ксеротические бляшки образуются в субпальпебральной склере; развивается помутнение роговицы, а также гипостезия роговицы и склеры, далее появляется светобоязнь, отек и лейкоцитарная инфильтрация и некротическое размягчение роговицы (стадия кератомалии). По мере развития гиповитаминоза А процесс может привести к перфорации роговицы и панофтальмиту. Исследование темновой адаптации, полей зрения, биомикроскопия глаза, а также электроретинографическое исследование служат важнейшими функциональными тестами для раннего выявления гиповитаминоза А.

Особое значение имеет β-каротин как провитамин А в механизмах фоторецепции. Этот уникальный процесс происходит в наружном сегменте зрительной клетки, содержащем светочувствительные молекулы зрительного пигmenta. Световой сигнал в этом процессе с помощью каскада ферментативных реакций усиливается почти в миллион раз. Хромофорной группой всех без исключения зрительных пигментов человека, позвоночных и беспозвоночных животных служит альде-

гидная форма витамина А, или ретиналь, находящийся в изогнутой 11-цис-форме. Лучше всего изучен зрительный пигмент родопсин, который находится в палочках сетчатки человека и других позвоночных. Родопсин представляет собой хромогликопротеид. Его молекула состоит из хромофорной группы, двух олигосахаридных цепочек и водонерастворимого мембранныго белка опсина. Единственная фотохимическая реакция в процессе фоторецепции – изомеризация ретиналя, т.е. превращение его 11-цис-формы в транс-форму. Эта реакция может начаться под действием одного кванта света и протекает с огромной скоростью, что определяет чувствительность и быстроту восприятия света. Процесс фотопревращения родопсина заканчивается высвобождением свободного транс-ретиналя в фоторецепторную мембрану, которая содержит, как известно, большое количество фосфолипидов. Если транс-ретиналь недостаточно быстро преобразуется снова в цис-форму в процессе зрительного цикла, который происходит в темноте (темновая адаптация), то он накапливается в мембране, что представляет опасность, во-первых, из-за его фототоксичности, а во-вторых, взаимодействие с фосфолипидами мембранны приводит к образованию липофусциновых гранул (ЛГ). ЛГ содержат флуорфоры, которые могут проявлять детергентные свойства, повреждая наружную митохондриальную мембрану клеток и запускать апоптоз. Кроме того, флуорфоры ЛГ служат фотосенсибилизаторами свободнорадикального повреждения клеток, так как под действием света образуют активные формы кислорода – синглетный кислород и его супероксидные радикалы [7]. Этот процесс приводит к нарушению структуры фоторецепторной мембраны, образованию в ней необратимых белковых агрегатов, утрате способности родопсина к регенерации. Вышеуказанные процессы лежат в основе дегенеративных процессов в сетчатке, например, при возрастной макуллярной дегенерации.

Участие свободнорадикальных процессов в развитии многих глазных болезней, особенно возрастных, находит все новые подтверждения. Ткани глаза подвергаются воздействию света,

способствующего образованию свободных радикалов, в гораздо большей степени, чем ткани других органов. Проходя через прозрачные бессосудистые ткани с относительно низким уровнем обмена веществ (роговицу, влагу передней камеры, хрусталик и стекловидное тело), световые лучи попадают внутрь глаза и падают на сетчатку – васкуляризованную ткань, в которой потребление кислорода самое высокое среди всех тканей организма.

К настоящему времени доказано участие свободнорадикальных процессов в патогенезе многих заболеваний глаза, таких как центральная хориоретинальная дистрофия сетчатки (ЦХРД), диабетическая ретинопатия, глаукома, катаракта, ретинопатия недоношенных, воспалительные процессы различной этиологии. Поэтому сетчатка особенно подвержена оксидативному стрессу из-за высокого потребления кислорода, высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот и освещения. Каротиноиды, присутствующие в тканях глаза, играют роль светофильтра и участвуют в антиоксидантной защите тканевых структур.

В патогенезе микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, в том числе диабетической ретинопатии, одна из ведущих ролей отводится окислительному стрессу, приводящему к увеличению перекисного окисления липидов и истощению механизмов антиоксидантной защиты [1]. При диабете апоптоз эндотелиальных клеток и перицитов сосудов сетчатки индуцирует развитие диабетической ретинопатии. В экспериментальных исследованиях показано, что добавление в диету антиоксидантов, в том числе β-каротина, ингибирует индуцированное диабетом повышение содержания в сетчатке глутамата – индуктора клеточного апоптоза [17]. В многоцентровых исследованиях показано, что прием β-каротина совместно с витаминами С и Е и цинком снижает скорость падения зрительных функций при возрастной макулярной дегенерации сетчатки [12, 19, 20].

Получены данные о том, что прием каротиноидов снижает риск развития задней субкапсулярной катаракты у женщин, которые никогда не курили

[18]. К основным патогенетическим факторам развития глаукомы относят нарушение оттока водяннистой влаги из глаза, ишемию и гипоксию головки зрительного нерва. Оба фактора связаны с усиленiem свободнорадикальных процессов и ослаблением антиоксидантной защиты [2]. Кроме того, ферменты семейства карбоксигидраз, обнаруженные в цилиарном теле, ответственны за образование водяннистой влаги и подвержены оксидативному повреждению и, вследствие этого, инактивации [13].

Были предприняты успешные попытки включить в курс лечения глаукомы различные антиоксиданты, в том числе β-каротин. Показано, что включение β-каротина в комплексную терапию глаукомы приводит к улучшению темновой адаптации, расширению поля зрения и повышению остроты зрения [3, 9].

Средняя продолжительность жизни увеличивается, и число пожилых людей, у большинства которых по той или иной причине снижено зрение, постоянно возрастает. Возрастным изменениям, приводящим к ослаблению зрения, способствует усиление с возрастом процессов перекисного окисления липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты.

По данным Института питания РАМН, повседневный рацион здоровых взрослых людей, проживающих в России, не обеспечивает достаточного поступления витаминов, особенно каротиноидов и витаминов группы В. Понижение по сравнению со средним уровнем содержание витамина А в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями относят к гиповитаминозам эндогенного происхождения, вызванного повышенным расходом витамина А, а также нарушением работы печени – его основного депо [10]. Потребность в витамине А в нашей стране принято выражать в микрограммах (мкг) ретинолового эквивалента. 1 мкг ретинолового эквивалента равен 1 мкг ретинола или 6 мкг β-каротина. Такое соотношение рассчитано исходя из того, что из растительной пищи усваивается примерно 30% β-каротина и примерно половина его метаболизируется в витамин А. Для взрослых людей принятая суточная норма со-

ставляет около 1000 мкг ретинолового эквивалента, что соответствует 1 мг ретинола или 6 мг β-каротина [8]. У женщин эта потребность несколько ниже, чем у мужчин, но возрастает до 1400 мкг ретинолового эквивалента в период кормления грудью.

На усвоение витамина А оказывает влияние качество потребляемых жиров. Если потребляются жиры прогорклые или с большим содержанием полиненасыщенных жирных кислот, то ретинол окисляется. Антиокислительное действие на ретинол и каротиноиды оказывают витамины Е и С. Причиной плохой усвоемости витамина А может быть нарушение его всасывания в кишечнике, недостаточное потребление белка, что приводит к нарушению синтеза РСБ в печени. Усвоение β-каротина из растительной пищи зависит от степени разрушения цитоплазматической мембранны, поэтому лучше усваивается β-каротин из соков. Ретинол и каротин разрушаются под действием света, при тепловой обработке. Поэтому для профилактики недостаточности витамина А и β-каротина применяют соответствующие витаминные препараты. Будучи жирорастворимыми веществами, β-каротин и витамин А лучше усваиваются при совместном приеме с жирами. Отечественными учеными разработана водорастворимая форма β-каротина, которая легко усваивается в кишечнике.

Имеются данные о взаимодействии витамина А с лекарственными препаратами. Эстрогены, содержащиеся в контрацептивных препаратах, могут повышать концентрацию ретинолсвязывающего белка в крови, что может привести к гипервитаминозу при совместном приеме этих препаратов. При длительном приеме тетрациклинов совместно с витамином А может возникнуть внутричерепная гипертензия. Гидрокортизон в больших дозах снижает содержание витамина А [11]. β-каротин как полиненовый липид способен легко окисляться под действием свободных радикалов и выступать в роли прооксиданта, провоцирующего свободнорадикальное окисление других ненасыщенных липидов в биомембрanaх. Поэтому возможна дозозави-

симальная инверсия антиоксидантного эффекта β -каротина в прооксидантный, т.е. в дозе, превышающей допустимую, β -каротин может усиливать свободно-радикальные процессы, что опасно при передозировках [6]. Особенno важно в этом смысле совместное применение β -каротина с витаминами С и Е, которые предотвращают его прооксидантный эффект, что показано в нескольких исследованиях [22–24].

В препарате Веторон β -каротин в наиболее усвояемой водорастворимой форме присутствует совместно с аскорбиновой кислотой и токоферолом, которые предотвращают окисление β -каротина и одновременно усиливают его антиоксидантные свойства.

Литература

- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М./Терапевт. архив. – 2000. – Т. 73. – № 4. – С. 3–8
- Бунин А.Я./Вестн. офтальмол. – 2000. – № 5. – С. 24–27
- Давыдова Н.Г., Филина А.А., Абдулкадырова М.Ж. и др./Глаукома. Сб. науч. тр. – М., 1998. – Вып. 3. – С. 194–197
- Капитанов А.Б., Пименов А.М./Успехи совр. Биологии. – 1996. – Т. 116, вып. 2. – С. 179–193
- Коновалова Г.Г., Лисина М.О., Тихазе А.К., Ланкин В.З./Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2003. – Т. 135. – № 2. – С. 166–169
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Козаченко А.И./Там же. – 1999. – Т. 128. – № 9. – С. 314–316
- Островский М.А. Клиническая физиология зрения. – М., 2002. – С. 38–69
- Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А./В кн.: Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М., Колос, 2002. – С. 82–89
- Филина А.А./Вестн. офтальмол. – 1994. – Т. 110. – № 1. – С. 33–35
- Ших Е.В./Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России. – 2000. – № 3(4). – С. 76–78
- Ших Е.В./Там же. – 2002. – № 1(9). – С. 86–90
- Age-Related Eye Disease Study Research Group//Arch.Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119(10). – P. 1417–1436
- Cabiscol E, Levine RL//J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 14742–14747
- Chen H, Pellet LJ, Andersen HJ, Tappel AL//Free Rad. Biol. Med. – 1993. – Vol. 14. – P. 473
- Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M//Free Radic. Res. Commun. – 1989. – Vol. 6. – P. 57–75
- Johnson EJ, Russell RM//Am. J. Clin. Nutr. – 1992. – Vol. 56. – No. 1. – P. 128–132
- Kowluru RA, Engerman RL, Case GL, Kern TS//Neurochem. Int. – 2001. – Vol. 38(5). – P. 385–390
- Taylor A, Jaques PF, Hankinson SE et al./Am. J. Nutr. – 2002. – Vol. 75(3). – P. 540–549
- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD et al./JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 1413–1420
- Snodderly DM//Am. J. Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 62 (Suppl.). – P. 1448–1461
- Ziemlanski S, Panczenko-Kresowska B//Atherosclerosis. – 1994. – Vol. 109. – No 1,2. – P. 4–10
- Mortensen A, Skibsted LH//FEBS Lett. – 1998. – Vol. 426. – P. 392–396
- Burke M, Edge R, Land EJ, Truscott TG//J. Phochem. Photobiol. – 2001. – Vol. 60. – P. 1–6
- Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG//Ibid. – 1997. – Vol. 41. – P. 189–200

ВЕТОРОН – водный раствор бета-каротина с витаминами Е и С

ПРЕИМУЩЕСТВО водного раствора бета-каротина подтверждено исследованиями и многолетней практикой в ведущих медицинских центрах страны

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕТОРОНА:

- повышает эффективность комплексного лечения различных заболеваний органов зрения
- нормализует обменные процессы в роговице
- сокращает период реабилитации и снижает вероятность осложнений у офтальмологических больных, подвергшихся оперативному вмешательству

«...ВЕТОРОН рекомендован как профилактическое лечебное средство больным, страдающим дистрофическими поражениями сетчатки глаза и роговицы, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний. Противопоказаний к приему препарата ВЕТОРОН нет».

Из отчета Центрального военно-клинического госпиталя по применению препарата ВЕТОРОН в офтальмологии

«Препарат ВЕТОРОН, в котором достигнуты синергизм действия и водорастворимость всех основных природных антиоксидантов (как гидро-, так и липофильных), является примером успешного преодоления проблемы усвоения жирорастворимых веществ».

Заведующая кафедрой педиатрии РМАПО,
профессор Н.А. Коровина

