

УДК 617.7; 616.85

РОЛЬ ПРОРЕЗИЛИЕНТОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Жилина О.А., Башук В.В., Альмалих А.Р.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Возраст является самым большим фактором риска развития основных офтальмологических заболеваний: катаракты и возрастной макулярной дегенерации. Несмотря на прогресс в хирургических методах лечения катаракты, влияние определенных витаминов, антиоксидантов и других прорезилиентов, может быть полезным для профилактики или замедления прогрессирования возрастной катаракты. В отличие от катаракты, для большинства случаев ВМД хирургическое лечение очень ограничено, что подталкивает медицинское сообщество к поиску новых методов сопровождения таких пациентов.

Ключевые слова: прорезилиенты, катаракта, возрастная макулярная дегенерация.

Цель исследования: на основе литературных данных изучить роль прорезилиентов в офтальмологии

Материалы и методы: изучен и проанализирован ряд научных работ влиянии прорезилиентов на катаракту и возрастную макулярную дегенерацию на портале PubMed.

Заключение: здоровое питание, богатое витаминами, антиоксидантами и другими прорезилиентами, в сочетании со здоровым образом жизни могут помочь снизить факторы риска развития возрастной катаракты и макулярной дегенерации. Учитывая небольшое количество опубликованных исследований, дальнейшие работы по пересмотру эффективности добавления различных прорезилиентов через рацион питания или с помощью пищевых добавок будет представлять значительный интерес и может стать экономически эффективным решением и сопровождением офтальмологических пациентов.

ROLE OF PRORESILIENTS IN OPHTHALMOLOGY

Zhilina O.A., Bashuk V.V., Almalih A.R.

Belgorod State National Research University, Belgorod

Age is the greatest risk factor for developing major ophthalmic diseases: cataracts and age-related macular degeneration. Despite advances in surgical techniques for cataract treatment, the influence of certain vitamins, antioxidants, and other pro-resolving mediators may be beneficial for preventing or slowing the progression of age-related cataracts. Unlike cataracts, surgical treatment options for most cases of age-related macular degeneration (AMD) are very limited, which encourages the medical community to search for new methods of managing such patients.

Keywords: pro-resolving mediators, cataract, age-related macular degeneration.

Purpose: to study the role of pro-resolving mediators in ophthalmology based on literature data.

Materials and methods: a number of scientific papers on the effect of pro-resolving mediators on cataracts and age-related macular degeneration were reviewed and analysed using the PubMed portal.

Conclusion: a healthy diet rich in vitamins, antioxidants, and other pro-resolving mediators, combined with a healthy lifestyle, may help reduce the risk factors for age-related cataracts and macular degeneration. Given the limited number of published studies, further research into the effectiveness of supplementing various pro-resolving mediators through diet or dietary supplements would be of great interest in the future. Such approaches could provide a cost-effective solution and valuable support for ophthalmic patients.

Возрастная катаракта и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) являются важными проблемами общественного здравоохранения. В развитых странах ВМД является ведущей причиной инвалидности, а вот возрастная катаракта – основная причина слепоты [9]. Несмотря на прогресс в хирургических методах лечения катаракты, влияние определенных витаминов, антиоксидантов и других прорезилиентов, может быть полезным для профилактики или замедления прогрессирования возрастной катаракты. В отличие от катаракты, для большинства случаев ВМД хирургическое лечение очень ограничено, что подталкивает медицинское сообщество к поиску новых методов сопровождения таких пациентов [5]. Поэтому в последнее время все больше встречается исследований, направленных на влияние прорезилиентов как на этиологию, так и на прогрессирование офтальмологических заболеваний. Прорезилиенты – это вещества, которые содержатся в природе и которые при поступлении в организм отвечают за реализацию различных саногенетических реакций. В зависимости от дефицита тех или иных прорезилиентов формируется саногенетическая недостаточность в той или иной системе человеческого организма [1].

Доказано, что окислительное повреждение белков и липидов в ткани хрусталика человека играет жизненно важную роль в патогенезе возрастной катаракты. Антиоксиданты, витамины и каротиноиды, как было показано, смягчают вызванный светом окислительный стресс, нейтрализуя активные формы кислорода и стабилизируя мембранны клеток хрусталика [10, 7]. Лютейн и зеаксантин - ксантофиллы с антиоксидантными свойствами, являются единственными каротиноидами, обнаруженными в хрусталике глаза человека. Рандомизированное клиническое исследование AREDS2 было разработано для оценки того, может ли пероральный прием лютеина/зеаксантина и/или омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) влиять на развитие прогрессирующей

возрастной дегенерации желтого пятна (ВМД), а также на прогрессирование возрастной катаракты. Это исследование возрастных заболеваний глаз охватило 4203 участника в возрасте от 50 до 85 лет с риском прогрессирования ВМД до поздней стадии заболевания. Участникам случайным образом назначали ежедневное плацебо; лютеин/зеаксантин по 10 мг/2 мг; длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 по 1 г; или их комбинацию для оценки влияния на первичный результат прогрессирования поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. В общей сложности 3159 участников исследования AREDS2 имели факичность как минимум на одном глазу, и 1389 из 6027 исследуемых глаз перенесли операцию по удалению катаракты в ходе исследования. Пятилетняя вероятность прогрессирования заболевания до операции по удалению катаракты в группе без лютеина/зеаксантина составила 24%. В группе с лютеином/зеаксантином по сравнению с группой без лютеина/зеаксантина отношение рисков прогрессирования заболевания до момента операции по удалению катаракты составило 0,96. В исследовании AREDS2 не обнаружили ни положительного, ни отрицательного влияния на частоту хирургического лечения катаракты или умеренной потери зрения при добавлении лютеина/зеаксантина к формуле AREDS. Статистически значимого влияния на любую или тяжелую катаракту, определяемую как хирургическое лечение катаракты, или на конкретные уровни прогрессирования кортикального или закапсуллярного помутнения, не наблюдалось [3].

В Китае были проведены два рандомизированных двойных слепых исследования продолжительностью от 5 до 6 лет о влиянии витаминно-минеральных добавок на риск развития возрастной катаракты. В исследовании 1 — 2141 участник в возрасте от 45 до 74 лет, они принимали поливитаминную/минеральную добавки или соответствующее плацебо; в исследовании 2 — 3249 участников в возрасте от 45 до 74 лет, которые принимали четыре различные комбинации витаминов/минералов (ретинол/цинк, рибофлавин/ниацин, аскорбиновая кислота/молибден и селен/альфа-токоферол/бета-каротин). По окончании исследования оценивали распространность ядерной, кортикальной и задней субкапсуллярной катаракты в группах. В первом исследовании наблюдалось статистически значимое снижение распространенности ядерной катаракты на 36% у лиц в возрасте от 65 до 74 лет, принимавших добавки. Во втором исследовании распространенность ядерной катаракты была значительно ниже у лиц, принимавших рибофлавин и ниацин, по сравнению с лицами, не принимавшими эти витамины. Наибольшую пользу получили лица в самой старшей группе (снижение распространенности на 44%). Ни в одном из исследований не наблюдалось эффекта лечения в отношении кортикальной катаракты. Хотя количество случаев задней субкапсуллярной катаракты было очень небольшим, наблюдался статистически значимый негативный эффект лечения рибофлавином и ниацином. Результаты

двух исследований свидетельствуют о том, что витаминно-минеральные добавки могут снижать риск развития ядерной катаракты, но необходимы дополнительные исследования.

Возраст является самым большим фактором риска развития катаракты, а окислительный стресс, как известно, является одним из факторов, вызывающих образование катаракты. В молодости в хрусталиках содержится большое количество таурина, с возрастом его концентрация снижается. Таурин - природная серосодержащая аминокислота, в последние годы привлекает к себе значительное внимание благодаря своим потенциальным полезным свойствам для здоровья, но для хрусталика он играет особую роль, являясь важнейшим антиоксидантом, снижая окислительный стресс хрусталика [15, 17]. Также доказано, что магний (Mg^{2+}) играет важную роль не только в поддержании низкой концентрации в хрусталике кальция (Ca^{2+}) и натрия, но и в сохранении окислительно-восстановительного статуса хрусталика. В своем исследовании Рену Агарвал и др. изучили именно противокатарактальные эффекты таурата магния *in vivo* и *in vitro* [1]. Среди пяти групп по 9 крыс каждая, две группы получали 30% галактозную диету с местным или пероральным лечением тауратом магния. Две группы получали 30% галактозную диету с местным или пероральным наполнителем. Оставшаяся 1 группа получала обычную диету. Еженедельное обследование с помощью щелевой лампы проводилось в течение 21 дня экспериментального периода. Соотношение Mg^{2+}/Ca^{2+} и антиоксидантные параметры, включая активность восстановленного глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), измеряли в изолированных хрусталиках с помощью иммуноферментного анализа. Исследование *in vivo* в конце экспериментального периода продемонстрировало задержку развития катаракты. Гистопатологическая оценка показала более низкое среднее значение в группах лечения, однако различия с соответствующими контрольными группами были незначительными. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что лечение тауратом магния замедляет начало и прогрессирование катаракты у крыс, получавших галактозу, восстанавливая соотношение Mg^{2+}/Ca^{2+} в хрусталике и окислительно-восстановительный статус хрусталика.

Помутнение хрусталика связано с преципитацией белков или других компонентов при старении. Белки в хрусталике необычайно долгоживущие и подвержены обширным повреждениям, включая фотоокисление. Накопление поврежденных белков также, по-видимому, частично обусловлено ослабленной активностью некоторых протеолитических путей, которые в молодых тканях могут служить для идентификации и удаления таких фрагментов. Подсчитано, что в США более половины операций по удалению катаракты и связанных с ними расходов можно было бы избежать, если бы удалось отсрочить развитие катаракты на 10 лет. Последние данные свидетельствуют о том, что потребление

повышенных доз антиоксидантов, таких как аскорбат, каротиноиды и токоферол, связано с замедлением развития различных форм катаракты. Аналогичная положительная связь для зрения наблюдается с уровнем антиоксидантов в плазме крови и потреблением фруктов и овощей. Таким образом, обеспечение оптимального потребления антиоксидантов, по-видимому, может продлить функцию хрусталика [20].

Представляет интерес потенциал добавок на основе витамина С в отсрочке развития катаракты. Витамин С (также известный как L-аскорбат или L-аскорбиновая кислота) присутствует в хрусталике и окружающих его жидкостях глаза, которые омывают хрусталик в концентрации, в 50 раз превышающей концентрацию в плазме крови [18, 16]. Он действует как физиологический «солнцезащитный крем», защищая хрусталик от окислительного повреждения, вызванного УФ-излучением, и восстанавливая витамин Е и глутатион для дальнейшего повышения антиоксидантной способности. С возрастом уровень витамина С в хрусталике снижается, а снижение уровня витамина С в хрусталике связано с увеличением помутнения хрусталика [21]. Потребление дополнительного пищевого витамина С может повысить концентрацию витамина С в хрусталике, и есть данные, что заболеваемость катарактой может быть выше у людей с низкой концентрацией витамина С в плазме [19]. Это указывает на то, что добавление витамина С может помочь пополнить и восстановить уровень витамина С по мере старения, чтобы защитить от катаракты. Ученые из Новой Зеландии изучали пользу витамина С для хрусталика и защиту от определенных типов катаракты [11]. Особый интерес представлял потенциал добавления витамина С для предотвращения катаракты после витрэктомии. У пациентов с витрэктомией высок риск развития катаракты в течение двух лет после витрэктомии [8], что обеспечивает уникальное окно для тестирования стратегий питания без многих переменных, встречающихся при изучении популяций в течение длительных периодов времени. Клинические испытания не смогли продемонстрировать убедительного положительного влияния приема витамина С на заболеваемость катарактой, за исключением случаев, когда у пациентов исходно отмечался низкий уровень витамина С.

В Индийском исследовании возрастных заболеваний глаз (INDEYE), в котором изучалась связь между витамином С и возрастной катарактой у индийской популяции, уровень плазменного витамина С и потребление диетического витамина С обратно коррелировали с риском развития катаракты, при этом авторы подчеркивают, что эта сильная связь между витамином С и катарактой у популяции с дефицитом витамина С может частично объяснять высокий уровень катаракты в Индии [14]. Исследование European Eye Study (EUREYE) изучало взаимосвязь между катарактой, потреблением фруктов и овощей, а также диетическими и кровяными уровнями каротиноидов, а также витаминов С и Е у испанской популяции. Высокое ежедневное потребление фруктов и овощей, витаминов С и Е

было связано со значительным снижением распространенности катаракты или хирургии катаракты, при этом ежедневное потребление витамина С с пищей в количестве более 107 мг ассоциировалось со снижением вероятности развития катаракты [13]. В исследовании, проведенном в США, по оценке связи между показателями здорового питания и распространенностью ядерной катаракты у женщин, высокий индекс здорового питания (HEI) оказался наиболее значимым модифицируемым предиктором низкой распространенности ядерной катаракты. Женщины с более высокими показателями HEI потребляли больше витамина С, чем женщины с более низкими показателями, с тенденцией к защитной ассоциации потребления витамина С только из продуктов питания, но не из комбинации продуктов питания и добавок, что позволяет предположить, что продукты, содержащие витамин С, а не сам витамин С, могут обеспечить защиту от ядерной катаракты [12]. Теодоропулос и его коллеги провели исследование случай-контроль для оценки связи между диетой и риском развития катаракты в Греции. Результаты показали наличие защитной связи между риском развития катаракты и потреблением витаминов С, Е и каротина. Увеличение потребления витамина С на 185 мг в день снижало как минимум вдвое риск развития катаракты в целом, а также ядерной и задней субкапсулярной катаракты [22].

Пожилой возраст, генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как курение сигарет, связаны с развитием ВМД. ВМД развивается вследствие накопления внеклеточных отложений в слоях сетчатки, что в конечном итоге приводит к дегенерации фоторецепторов и потере центрального зрения. Ежегодная заболеваемость ВМД колеблется от 0,3 на 1000 у людей в возрасте от 55 до 59 лет до 36,7 на 1000 у людей в возрасте 90 лет и старше. Расчетная наследуемость поздней стадии ВМД составляет приблизительно 71% (95% ДИ, 18%-88%). Долгосрочные проспективные когортные исследования показывают, что у лиц с ВМД, принимающих пищевые добавки, состоящие из высоких доз витамина С, витамина Е, каротиноидов и цинка, вероятность прогрессирования ВМД до поздней стадии в течение 5 лет составляет 20% по сравнению с 28% у тех, кто принимает плацебо [6].

Также имеется немало исследований о влиянии витаминных и минеральных добавок именно на прогрессирование возрастной макулярной дегенерации. Так Дженифер Р. Эванс и Джон Г. Лоуренсон оценили 26 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в США, Европе, Китае и Австралии [4]. В этих исследованиях приняли участие 11 952 человека в возрасте от 65 до 75 лет, среди которых женщины составляли в среднем 56 %. Ученые пришли к выводу, что прием антиоксидантных поливитаминных добавок может замедлить прогрессирование возрастной макулярной дегенерации. Данные умеренной степени достоверности свидетельствуют о том, что антиоксидантные витаминно-минеральные добавки (AREDS: витамины С, Е, бета-каротин и цинк), вероятно, замедляют прогрессирование поздней стадии ВМД. У людей с промежуточной стадией ВМД

вероятность получения пользы от антиоксидантных добавок выше, поскольку риск прогрессирования у них выше, чем у людей с ранней стадией ВМД.

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании физиологии офтальмологических заболеваний, а также механизмов, участвующих в доставке и поглощении антиоксидантов хрусталиком, что может направить будущие исследования, направленные на устранение некоторых противоречий, обнаруженных в исследованиях на животных и людях.

Здоровое питание, богатое витаминами, антиоксидантами и другими прорезилянтами, в сочетании со здоровым образом жизни могут помочь снизить факторы риска развития возрастной катаракты и макулярной дегенерации. Однако, по оценкам, более 2 миллиардов человек не имеют регулярного доступа к безопасной, питательной и достаточной пище, поэтому необходимы дальнейшие исследования для поиска альтернативных подходов, способных замедлить рост распространённости катаракты и возрастной макулярной дегенерации, вызванную растущим старением населения.

Учитывая небольшое количество опубликованных исследований, дальнейшие работы по пересмотру эффективности добавления различных прорезилянтов через рацион питания или с помощью пищевых добавок будет представлять значительный интерес и может стать экономически эффективным решением и сопровождением офтальмологических пациентов.

Список литературы

1. А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Новые смыслы гериатрии // Электронный научный журнал "Геронтология". - 2021. - №3; URL: <http://www.gerontology.su/magazines?text=388>
2. Agarwal R, Iezhitsa I, Awaludin NA, Ahmad Fisol NF, Bakar NS, Agarwal P, Abdul Rahman TH, Spasov A, Ozerov A, Mohamed Ahmed Salama MS, Mohd Ismail N. Effects of magnesium taurate on the onset and progression of galactose-induced experimental cataract: in vivo and in vitro evaluation. *Exp Eye Res.* 2013 May;110:35-43. doi: 10.1016/j.exer.2013.02.011. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23428743.
3. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group; Chew EY, SanGiovanni JP, Ferris FL, Wong WT, Agron E, Clemons TE, Sperduto R, Danis R, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Friberg TR, Rosenfeld PJ, Toth CA, Bernstein P. Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Jul;131(7):843-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4412. PMID: 23645227; PMCID: PMC6774801.
4. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Sep

13;9(9):CD000254. doi: 10.1002/14651858.CD000254.pub5. PMID: 37702300; PMCID: PMC10498493.

5. Falkowska M, Mlynarczyk M, Micun Z, Konopińska J, Socha K. Influence of Diet, Dietary Products and Vitamins on Age-Related Cataract Incidence: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Oct 28;15(21):4585. doi: 10.3390/nu15214585. PMID: 37960238; PMCID: PMC10650191.

6. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*. 2024 Jan 9;331(2):147-157. doi: 10.1001/jama.2023.26074. PMID: 38193957.

7. Goyal M. M. et al. Effect of vitamin C and E activity on surgically removed cataractous human lens epithelium cells //Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2009. – Т. 24. – №. 4. – С. 375-380.

8. Hsuan JD, Brown NA, Bron AJ, Patel CK, Rosen PH. Posterior subcapsular and nuclear cataract after vitrectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Mar;27(3):437-44. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00585-x. PMID: 11255058.

9. Jacques PF. The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999 May;69(3):198-205. doi: 10.1024/0300-9831.69.3.198. PMID: 10389028.

10. Kisic B. et al. Antioxidant capacity of lenses with age-related cataract //Oxidative medicine and cellular longevity. – 2012. – Т. 2012. – №. 1. – С. 467130.

11. Lim JC, Caballero Arredondo M, Braakhuis AJ, Donaldson PJ. Vitamin C and the Lens: New Insights into Delaying the Onset of Cataract. *Nutrients*. 2020 Oct 14;12(10):3142. doi: 10.3390/nu12103142. PMID: 33066702; PMCID: PMC7602486.

12. Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, Fisher AI, Brady WE, VandenLangenberg GM, Trabulsi JN, Palta M. Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2000 Nov;118(11):1556-63. doi: 10.1001/archopht.118.11.1556. PMID: 11074813.

13. Pastor-Valero M. Fruit and vegetable intake and vitamins C and E are associated with a reduced prevalence of cataract in a Spanish Mediterranean population. *BMC Ophthalmol*. 2013 Oct 9;13:52. doi: 10.1186/1471-2415-13-52. PMID: 24106773; PMCID: PMC3853246.

14. Ravindran RD, Vashist P, Gupta SK, Young IS, Maraini G, Camparini M, Jayanthi R, John N, Fitzpatrick KE, Chakravarthy U, Ravilla TD, Fletcher AE. Inverse association of vitamin C with cataract in older people in India. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):1958-1965.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.016. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21705085; PMCID: PMC3185206.

15. Santulli G, Kansakar U, Varzideh F, Mone P, Jankauskas SS, Lombardi A. Functional Role of Taurine in Aging and Cardiovascular Health: An Updated Overview. *Nutrients*. 2023 Sep 30;15(19):4236. doi: 10.3390/nu15194236. PMID: 37836520; PMCID: PMC10574552.
16. Senthilkumari S, Talwar B, Dharmalingam K, Ravindran RD, Jayanthi R, Sundaresan P, Saravanan C, Young IS, Dangour AD, Fletcher AE. Polymorphisms in sodium-dependent vitamin C transporter genes and plasma, aqueous humor and lens nucleus ascorbate concentrations in an ascorbate depleted setting. *Exp Eye Res*. 2014 Jul;124:24-30. doi: 10.1016/j.exer.2014.04.022. Epub 2014 May 8. PMID: 24815519.
17. Sevin G, Kerry Z, Sozer N, Ozsarlak-Sozer G. Taurine supplementation protects lens against glutathione depletion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jul;25(13):4520-4526. doi: 10.26355/eurrev_202107_26244. PMID: 34286494.
18. Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, Crowley JR, Wilkins MA, Chu F, Malone PE, Mangers SJ, Hou JH, Siegfried CJ, Beebe DC. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol*. 2009 Apr;127(4):475-82. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.621. PMID: 19365028; PMCID: PMC2683478.
19. Taylor A, Jacques PF, Nadler D, Morrow F, Sulsky SI, Shepard D. Relationship in humans between ascorbic acid consumption and levels of total and reduced ascorbic acid in lens, aqueous humor, and plasma. *Curr Eye Res*. 1991 Aug;10(8):751-9. doi: 10.3109/02713689109013869. PMID: 1914507.
20. Taylor A. Cataract: relationship between nutrition and oxidation. *J Am Coll Nutr*. 1993 Apr;12(2):138-46. doi: 10.1080/07315724.1993.10718294. PMID: 8463513.
21. Tessier F, Moreaux V, Birlouez-Aragon I, Junes P, Mondon H. Decrease in vitamin C concentration in human lenses during cataract progression. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998;68(5):309-15. PMID: 9789763.
22. Theodoropoulou S, Samoli E, Theodossiadis PG, Papathanassiou M, Lagiou A, Lagiou P, Tzonou A. Diet and cataract: a case-control study. *Int Ophthalmol*. 2014 Feb;34(1):59-68. doi: 10.1007/s10792-013-9795-6. Epub 2013 May 29. PMID: 23715849.