

ЧТОБЫ НЕ ТОЛЬКО СМОТРЕТЬ, НО И ВИДЕТЬ



**Роль лютеина и зеаксантина
в физиологии зрения**



От автора

Свет, являясь носителем зрительной информации, одновременно выступает как фактор риска для фоторецепторных клеток и пигментного эпителия, что по выражению Островского М.А., является естественным фотобиологическим парадоксом зрения. Одним из важных методов борьбы с фотоповреждением служит система антиоксидантной защиты сетчатки. В ходе эволюции в глазу сформировалась достаточно надежная система защиты от опасности фотоповреждения, основными компонентами которой являются каротиноиды. Среди всех каротиноидов только лютеин и зеаксантин обладают способностью проникать в сетчатку и эффективно защищать наши глаза.

Именно это свойство лютеина и зеаксантина послужило поводом для более глубокого изучения и проведения экспериментально-клинических исследований во всем мире, направленных на определение роли и влияния каротиноидов на функциональное состояние глаза и его структур.

Данной проблематике посвящен литературный обзор Д-ра А. Davidovich (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/June04/062904>). В обзоре было отмечено следующее:



Три желтых каротиноида: зеаксантин, мезо-зеаксантин и лютеин (табл. 1) – являются основными составляющими макулы (или желтого пятна) сетчатки человеческого глаза (Nussbaum, 1989; Schalch с соавт., 1999). Установлено, что в центре пятна концентрация зеаксантина и лютеина в три раза выше, чем обычная концентрация каротиноидов в других тканях человеческого организма (Landrum с соавт., 1999). Таким образом, желтое пятно является самым главным накопителем каротиноидов у человека. Феномен избирательного накопления каротиноидов в желтом пятне наводит на мысль о возможной роли лютеина и зеаксантина для уменьшения риска возрастной макулярной дегенерации (AMD).

Таблица 1. Макулярные каротиноиды в сравнении с бета-каротином: концентрация в плазме человека и в специфических областях сетчатки

Каротиноид	Концентрация в плазме (мкмоль/л)	Содержание в областях сетчатки ⁴ (рмоль/мм ³)	Химическая структура
Лютеин	0,29 ¹ 0,19 ² 0,28 ³	Внутренняя: 2,4 Средняя: 0,22 Наружная: 0,065	
Мезо-зеаксантин	Нет	Внутренняя: 1,4 Средняя: 0,037 Наружная: 0,0061	
Зеаксантин	0,04 ¹ 0,06 ² 0,07 ³	Внутренняя: 1,7 Средняя: 0,094 Наружная: 0,020	
Бета-каротин	0,22 ² 0,46 ³	Нет	

¹ – P Khachik с соавт., 1998; ² – Olmedilla с соавт., 1997а; ³ – Ascherio с соавт., 1992;

⁴ – P Landrum с соавт., 1999.

Потребление лютеина и зеаксантина при обычном режиме питания

Из приблизительно 600 известных молекул каротиноидов только около 50 видов содержатся в продуктах питания, в особенности в желтых, оранжевых и красных фруктах и темно-зеленых листьях овощей (Kull с соавт., 1995). Около 13 каротиноидов были найдены в плазме крови человека (Khachik с соавт., 1999). Из них четыре были обнаружены в достаточно больших количествах (альфа- и бета-каротин, ликопин и лютеин), а зеаксантин - в сравнительно небольших количествах. В желтом пятне сетчатки присутствуют лишь два вида каротиноидов, содержащихся в продуктах питания – 3R,3'R-зеаксантин и лютеин. Эти молекулы получили название макулярных каротиноидов. Их присутствие в сетчатке глаза вызывает вопрос – участвуют ли эти молекулы в зрительном акте, который является результатом активности цикла провитамина А? Однако у макулярных каротиноидов активности витамина А обнаружено не было (Weiser с соавт., 1993). Это говорит о том, что каротиноиды не могут обеспечивать сетчатку ретинолом и действуют каким-то иным образом.

Человек не может синтезировать каротиноиды, поэтому пища является для него единственным источником макулярных каротиноидов. Во фруктах и овощах зеаксантин встречается исключительно в форме RR-зеаксантина (пищевого). Как видно из табл. 2, многие овощи и фрукты содержат значительно больше лютеина, чем зеаксантина (например, капуста, шпинат, брокколи).

Таблица 2. Содержание лютеина и зеаксантина и их соотношение в продуктах питания

Продукт	Форма	Лютеин (мкг/100 г)	3R,3'R- Зеаксантин (мкг/100 г)	Соотношение Лютеин/ Зеаксантин
Бобы, фасоль	Ломкая фасоль, зеленые, консервированные, обычная упаковка	616	44	14:1
Брокколи	Подвергнутая кулинарной обработке	2203	23	96:1
Морковь	Молодая, сырая	335	23	15:1
Сельдерей	Подвергнутый кулинарной обработке	242	8	31:1
Сельдерей	Сырой	229	3	77:1
Кукуруза	Сладкая, желтая, консервированная, цельное зерно	356	528	0,68:1
Кукуруза	Измельченная, пророщенная, обогащенная, желтая	898	457	2:1
Яйцо	Цельное, сырое, свежее	32	23	2:1
Капуста	Подвергнутая кулинарной обработке	15625	173	91:1
Апельсин	Сок, концентрат	58	80	0,73:1
Апельсин	Натуральный	113	74	2:1
Горох	Зеленый, консервированный, обычная упаковка	1292	58	23:1
Персик	Консервированный, в сиропе	14	19	0,74:1
Персик	Сырой	51	6	9:1
Перец, красный²	Сырой	–	2	–
Хурма	Японская, сырая	346	488	0,71:1
Шпинат	Сырой	11607	331	38:1
Шпинат	Подвергнутый кулинарной обработке	6864	179	39:1
Мандарин	Сырой	131	112	2:1
Гу Ки Зи¹	Ягоды	–	5	–

Жирным шрифтом выделены продукты с высокой концентрацией зеаксантина (Источник – USDA База данных по каротиноидам, 1998; а также ¹ – Lam и But, 1998; ² – Muller, 1996).

В плазме крови человека концентрация лютеина также обычно гораздо выше, чем концентрация 3R,3'R-зеаксантина (табл. 1). Более высокие концентрации 3R,3'R-зеаксантина по сравнению с лютеином обнаружены лишь у нескольких растений: кукуруза, апельсины, персики, хурма, красный или оранжевый сладкий перец и в маленькой красной ягоде «Гу Ки Зи» (табл.1). Эта ягода используется в китайской фитомедицине для повышения остроты зрения. С исторической точки зрения, это может быть интересно для использования зеаксантина в офтальмологической практике.

Содержание и распространение зеаксантина и лютеина в сетчатке и желтом пятне

О том, что в центре сетчатки расположен желтый макулярный пигмент (в области макулы или желтого пятна), известно с конца XVIII столетия. В результате интенсивных исследований оказалось, что содержание зеаксантина, мезо – зеаксантина и лютеина в сетчатке строго специфично. Ни один из других каротиноидов плазмы не был обнаружен в сетчатке. В частности, неполярные каротиноиды бета-каротин и ликопин, которые обычно в значительных концентрациях присутствуют в крови, не обнаруживаются в области сетчатки (Handelman с соав., 1988). Единственным полярным каротиноидом, который был идентифицирован в сетчатке человека, был кантаксантин – его обнаруживали у людей, которые принимали его внутрь в больших количествах для загара или с целью лечения заболеваний, сопровождавшихся повышенной светочувствительностью.

Рисунок 1. Разрез сетчатки для хроматографического анализа

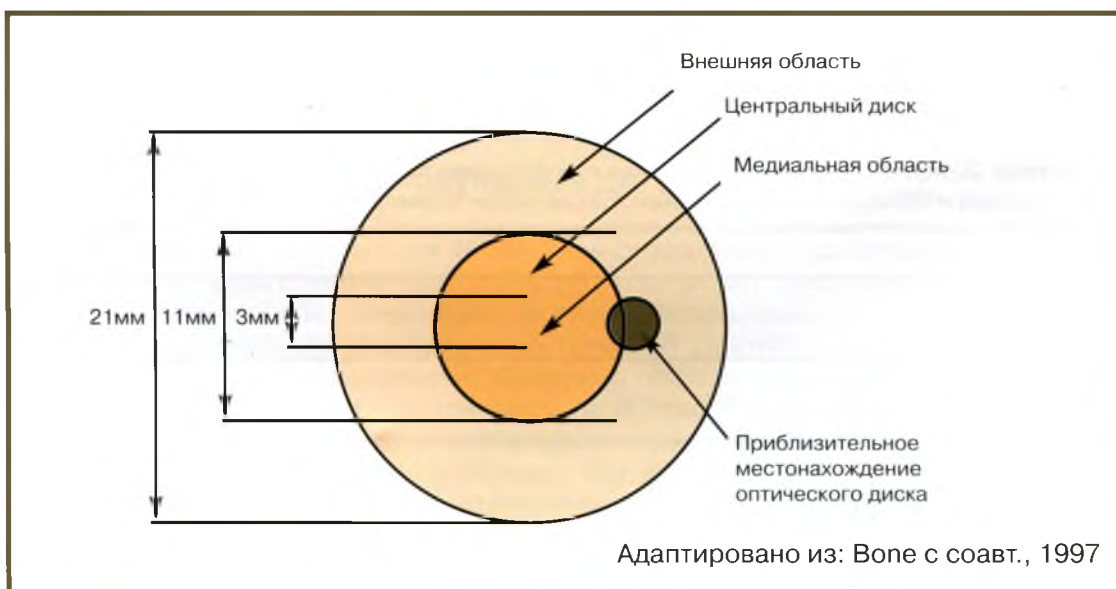
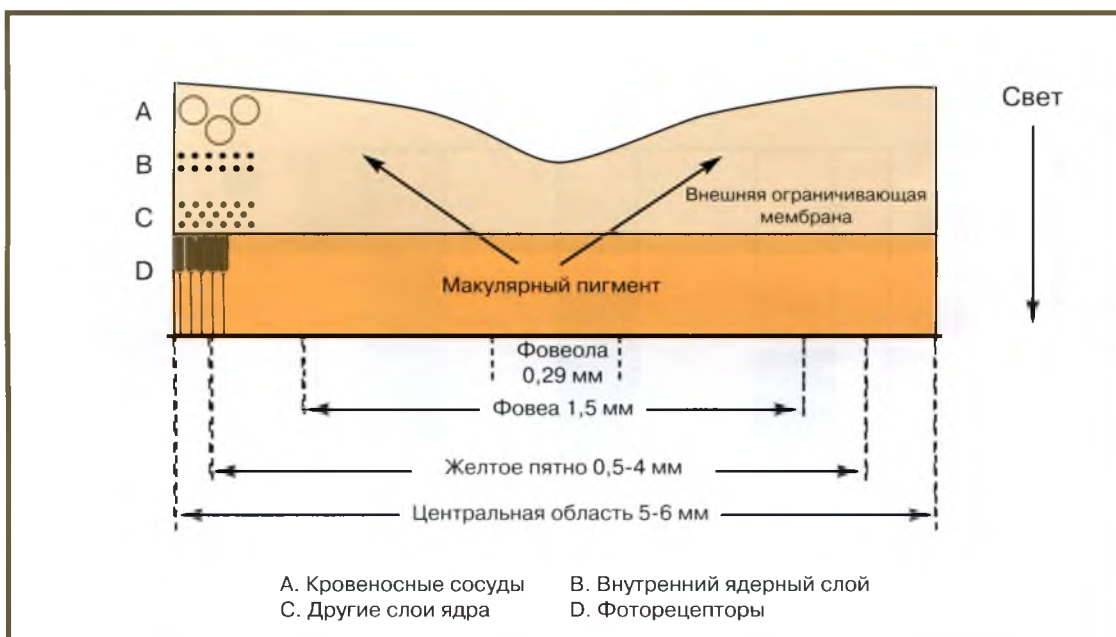


Рисунок 2. Распределение молекулярного пигмента в сетчатке

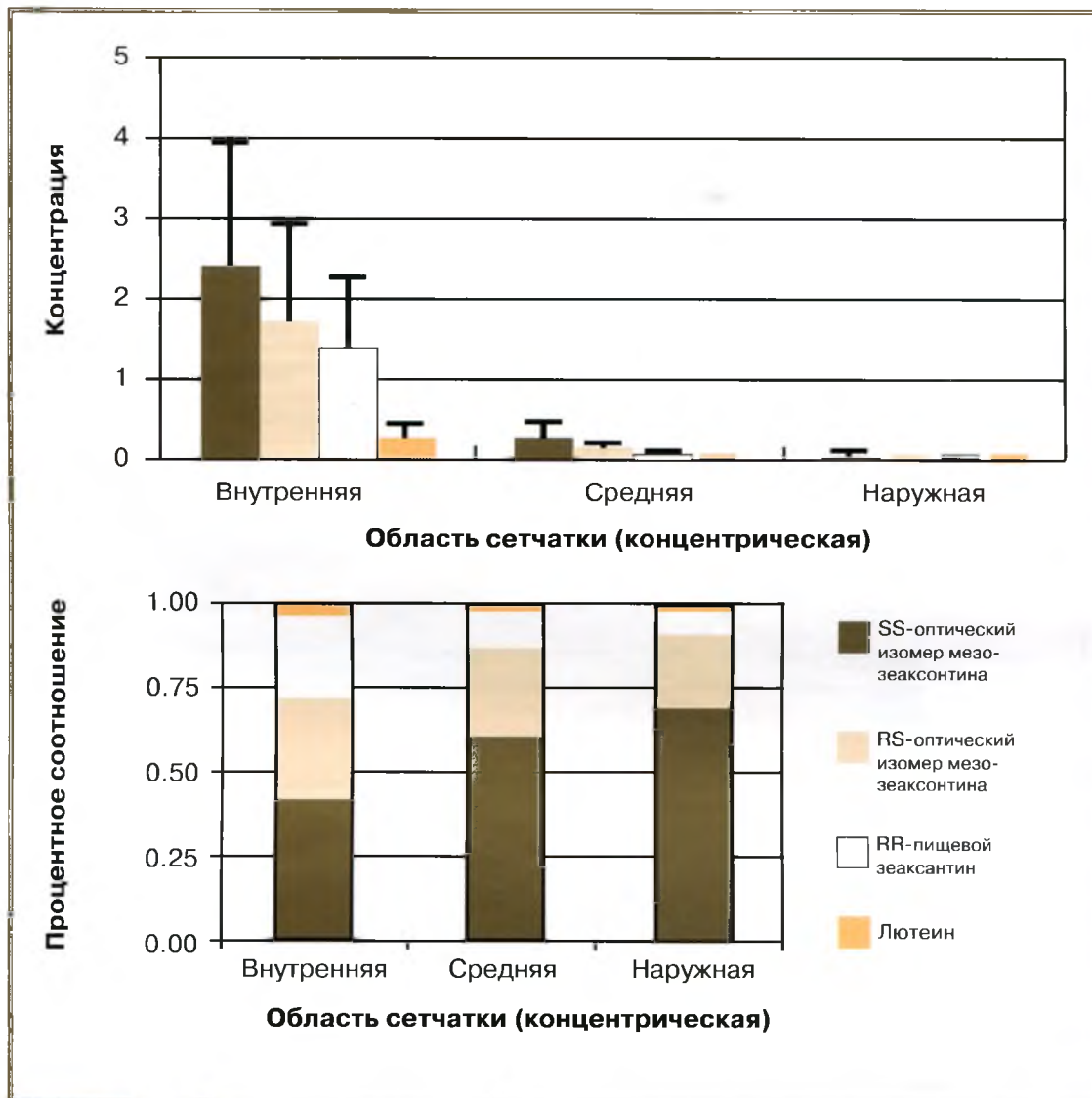


Макулярный пигмент локализуется в волокнах Хенле, аксонах фоторецепторов вблизи внутреннего ядерного слоя (В на рис. 2); (Snodderly с соавт., 1984, а и б) и обеспечивает защиту фоторецепторов от входящего голубого света. На микроскопическом уровне желтый цвет можно увидеть лишь в области самых высоких концентраций макулярного пигмента - внутри и вокруг центра сетчатки. При этом лютеин и зеаксантин встречаются и в периферических областях сетчатки, но в гораздо меньшей концентрации, чем в центре.

В основе современных знаний о распределении макулярных каротиноидов лежат работы Bone с соавторами (1997), которые в дальнейшем нашли продолжение в исследованиях Landrum с соавт. (1999). Они произвели сечение сетчатки с помощью трех трепанаторов диаметром 3, 11 и 21 мм (рис. 1). Таким образом, был получен центральный диск, куда вошла большая часть желтого пятна («центральная» область), и два концентрических кольца, из которых одно расположено посередине («медialная» область), а другое - на периферии сетчатки («внешняя» область). Эти области были исследованы с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения (HPLS) для того, чтобы определить количество молекул каротиноидов.

Как видно из таб. 1 и рис. 3, самые высокие концентрации лютеина, пищевого зеаксантина и мезо-зеаксантина - который не обнаруживается в пище, были найдены в фовеа (центральной ямке сетчатки), в то время как низкие концентрации располагались в дистальных областях сетчатки. Относительное содержание лютеина возрастает, а мезо-зеаксантина - уменьшается по мере увеличения расстояния от фовеолы (рис. 3).

Рисунок 3. Абсолютная и относительная концентрация лютеина, RR-зеаксантина, RS-мезо-зеаксантина и SS-зеаксантина в 16 образцах сетчатки человека (Landrum с соавт., 1999)



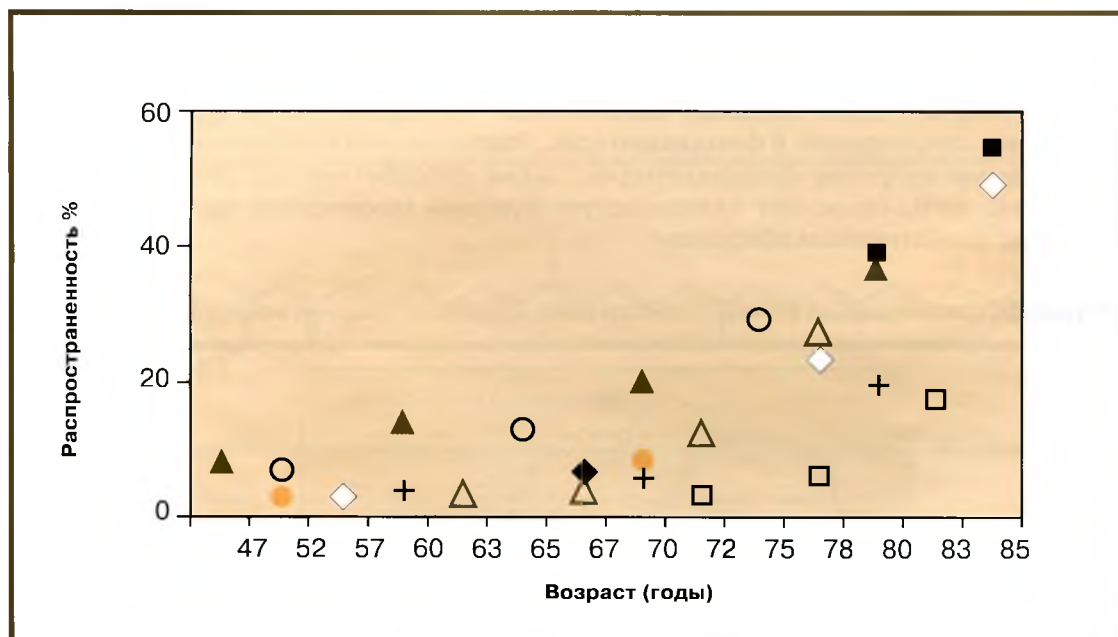
Учитывая специфический принцип распределения макулярных каротиноидов, Bone с соавт. (1997) выдвинул гипотезу о том, что лютеин предпочтительнее связывается с палочками, а зеаксантин – с колбочками. Как уже было сказано, один из макулярных каротиноидов - 3R, 3'S-(мезо)-зеаксантин не содержится в значительных количествах ни в плазме крови, ни в пище. Поэтому гипотетически предполагалось, что эта молекула либо с высокой эффективностью транспортируется в сетчатку или образуется прямо в сетчатке, возможно из лютеина, путем ферментной или фотохимической реакции, которая оказывает влияние на миграцию изолированной двойной связи лютеиновой молекулы и приводит к конъюгации внутри образованной мезо-зеаксантиновой молекулы (табл. 1).

Точные механизмы захвата лютеина и зеаксантина сетчаткой, которые объясняли бы специфический принцип распределения, пока не изучены, а существование связывающих белков, которые могли бы являться инструментами подобного захвата, все еще остается под сомнением. Bernstein и Balashov (1997) предполагают, что каротиноид-связывающим элементом сетчатки может быть тубулин. Однако отсутствие специфичности у этой субстанции позволяет предположить, что тубулин может лишь пассивно стабилизировать зеаксантин и лютеин в центральной ямке, подобно актину, стабилизирующему каротиноид астаксантин в мышце лосося. В предварительном отчете та же группа исследователей сообщила о том, что удалось очистить связанный с мембраной белок весом в 28 кДа, который был извлечен из сетчатки человека. Этот белок обладает ксантофилл-связывающими свойствами и более высоким сходством по отношению к лютеину, чем к зеаксантину (Balashov-Katz, Moore и Bernstein, 1999).

Возрастная макулярная дегенерация (AMD)

Возрастная макулярная дегенерация (AMD) – многофакторное дегенеративное заболевание центральной части сетчатки и пигментного эпителия сетчатки, которое проявляется в атрофической («сухой») или неоваскулярной («влажной») формах (Camposchiago, 1999). Последняя форма характеризуется присутствием жидкости и постепенной утратой остроты центрального зрения вследствие геморрагической макулопатии. Снижение остроты зрения может приводить к полной потере зрения. AMD является ведущей причиной необратимой слепоты. Vinderling с соавт. (1995) обработали результаты восьми эпидемиологических исследований, в которых были представлены данные более чем 12000 больных в пяти странах. Как видно на рис. 4, распространенность AMD резко возрастает начиная с 65 лет и становится распространенным недугом в стареющей популяции.

Рисунок 4. Распространенность AMD*



*Компиляция 8 различных исследований (n=12000), которые помечены различными символами. Источник: из Vinderling с соавт., 1995.

Этиология AMD еще плохо изучена. Предполагается, что как генетические факторы, так и факторы среды могут играть роль в ее возникновении. Одним из факторов среды может быть воздействие в анамнезе солнечного света на открытый глаз (McCarty и Taylor, 1999), особенно – воздействие ультрафиолетового (голубого) света (Taylor, 1992). В присутствии фотосенсибилизирующих агентов, которыми богаты сетчатка и пигментный эпителий, ультрафиолетовый свет может вызывать образование агрессивных видов кислорода, таких, как радикалы кислорода и супероксидные радикалы, которые, в свою очередь, являются медиаторами окислительного повреждения клеток. Повреждение может быть также инициировано и независимо от света, процессами эндогенного метаболизма. Образовавшиеся виды реактивного кислорода вызывают пероксидное окисление полиненасыщенных жирных кислот, в особенности докозагексановой кислоты - большого липида, входящего в состав фоторецепторов наружных сегментов (Stone с соавт., 1979). В результате такого повреждения нарушается целостность комплекса фоторецепторов и ПЭС (пигментного эпителия сетчатки), соответственно нарушается и циклический процесс фагоцитоза и обновления фоторецепторов. В финале это может вести к накоплению продуктов распада клеток и липофусцина в мембране Бруха, к образованию друз и, возможно, к неоваскуляризации и отслойке сетчатки.

Сетчатка - высокометаболическое образование, скорость кровотока здесь гораздо выше, чем в других тканях. Экспозиция одновременно воздействию света и кислорода (Schalch, 1992) явно требует антиоксидантной защиты. В настоящее время для лечения AMD не существует других методов терапии, кроме лазерного и хирургического лечения неоваскулярной формы, результаты которого неудовлетворительны (Группа исследования RAD, 1999) и фотодинамической терапии вертепорфином (Bressler и Bressler, 2000). Поэтому особое значение приобретает стратегия, направленная на профилактику заболевания.

В следующих разделах представлены некоторые из данных исследований *in vitro*, экспериментальных исследований на животных и на человеке. Эти данные подтверждают связь между зеаксантином, лютеином и AMD. Но вначале необходимо обсудить основные механизмы этой предполагаемой связи.

Роль зеаксантина и лютеина в снижении риска AMD

1. Основные механизмы

Зеаксантин и лютеин выглядят желтыми потому, что поглощают голубой свет (голубой является дополнительным цветом к желтому). С другой стороны, голубой свет может повреждать сетчатку (Ham и Muller, 1990; Gottsch и соавт., 1996). Свойство каротиноидов поглощать голубой свет является одним из механизмов их физиологического действия в сетчатке. Отношение между длиной волны голубого света и его способностью вызывать повреждения в сетчатке выражается в «повреждающей функции голубого света» (Ham и Muller, 1990). Функция достигает максимума приблизительно на уровне 450 нм, вблизи пика длины волны, на которой лютеин и зеаксантин поглощают свет (рис. 5). Таким образом, каротиноиды поглощают голубой свет прежде, чем запускается реакция повреждения в фоторецепторах. Расположение каротиноидов в слое волокон Хенле (рис. 2), прямо напротив фоторецепторов, также способствует их действию в качестве фильтра и, помимо того, объясняет классическую функцию макулярного желтого пигмента, а именно - затухание хроматических aberrаций.

Рисунок 5. Повреждающая функция голубого света и спектр поглощения макулярного пигмента (МП)



Данные экспериментальных исследований на животных

Для того чтобы проверить, верны ли механизмы, описанные на основании исследований *in vitro*, были проведены исследования на животных. Проблема при изучении AMD заключается в том, что существует только одна модель, годная для проверки действия каротиноидов при этом заболевании. В этой модели используются приматы, поскольку только у них имеется желтое пятно сетчатки и лишь у них были описаны друзы и возрастные изменения макулярной области, сходные с AMD у человека (Monace и Wormington, 1990; Hope с соавт., 1992).

Исследования на приматах

Одним из основных вопросов в исследовании был вопрос о том, имеет ли желтое пятно алиментарное происхождение и исчезает ли оно, если употребляемая пища не содержит каротиноидов. С этой целью мартышек макак на протяжении 2 – 6 лет кормили пищей с дефицитом каротиноидов (Malinow с соавт., 1980). Содержание животных на такой диете привело к исчезновению каротиноидов в плазме крови и к постепенному исчезновению желтой пигментации сетчатки. Более того, флюоресцентная ангиография документально подтвердила наличие разнообразных дефектов сетчатки, в том числе и «оконные» дефекты. По сравнению с мартышками того же возраста, которые получали нормальную диету, у мартышек с дефицитом каротиноидов наблюдалось и больше друз, которые у человека являются одним из маркеров AMD.

Исследования у человека

1. Наблюдения

Haegerstrom-Portnoy и соавт. (1988) сообщали о том, что возрастное снижение чувствительности колбочек сетчатки, чувствительных к голубому цвету, происходит медленнее в тех областях, где присутствует желтый макулярный пигмент. Позже Hammond с соавторами (1998) обнаружили ускоренное снижение чувствительности коротковолновых (голубых) колбочек сетчатки у пожилых пациентов с более низким содержанием макулярного пигмента. Эти данные вполне согласуются с вышеприведенными. Более того, было показано, что световая чувствительность сетчатки у субъектов с более высоким содержанием макулярного пигмента была сходной с таковой у молодых пациентов. Авторы считают, что эти результаты подтверждают гипотезу о том, что каротиноиды уменьшают риск возникновения AMD, поскольку известно, что нарушение чувствительности сетчатки и ускоренная потеря голубых колбочек, наблюдающиеся при старении, предшествуют клинической манифестации AMD и других заболеваний сетчатки (Sunnes с соавт., 1989).

Множество токсических (таких, как вызванных фотосенсибилизирующим препаратом хлорокином (Bernstein и Ginsberg, 1964)) и дегенеративных изменений в сетчатке проявляются в кольцевом рисунке, который называется макулопатия Бычьего глаза (Bull's eye maculopathy). При этих состояниях видны структурные изменения в виде кольца, окружающего и частично замещающего макулу. Сама зрительная ямка фовеа остается интактной. В исследовании 95 человек Weiter и соавторы (1988) обнаружили, что область дегенеративных изменений практически соответствует области с наивысшей концентрацией макулярного пигмента и, одновременно, с наивысшей концентрацией зеаксантина и мезо-зеаксантина. Авторы пришли к заключению, что присутствие макулярного пигмента обеспечивает защиту и бережет область, покрытую пигментом, от дегенеративных изменений.

Непосредственная связь каротиноидов с AMD была показана в другом исследовании. В исследовании (посмертном) глаз 12 нормальных субъектов и 12 субъектов, страдавших AMD, с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения, Landrum и соавторы (1996) обнаружили, что уровень лютеина и зеаксантина в сетчатке у лиц с AMD приблизительно на 30% ниже, чем в нормальной сетчатке. Это различие наиболее выражено в центральном диске и становится менее выраженным в медиальном и, в особенности, во внешних кольцах. Следовательно, AMD играет определенную роль в избирательной утрате лютеина и зеаксантина в области макулы.

Руководствуясь подобными соображениями, недавно был проведен (Bone с соавт., 1999) более тонкий анализ. В общей сложности была исследована сетчатка у 56 лиц с AMD и у 45 в группе контроля. Группа контроля была разделена на две подгруппы в зависимости от концентрации каротиноидов во внешнем кольце. Эта концентрация обычно остается интактной при AMD.

Количество случаев AMD в каждой подгруппе устанавливалось так, чтобы было возможно подсчитать относительный показатель риска. Сравнение индивидуальных показателей риска выявило, что у лиц в подгруппе, где концентрация каротиноида во внешнем кольце более высока, риск - статистически значимо ниже. Несмотря на вероятность того, что низкий уровень каротиноидов даже во внешнем кольце может быть результатом, а не причиной AMD, данные этой работы согласуются с данными эпидемиологических исследований, о которых пойдет речь в следующем разделе.

2. Эпидемиологические исследования

Следующей ступенью в разгадке роли каротиноидов в уменьшении риска AMD являются эпидемиологические исследования. В подобных исследованиях обычно устанавливается риск развития AMD в специально отобранной популяции по сравнению с группой контроля.

Возможно, наиболее наглядным в этом отношении стало эпидемиологическое контролируемое сравнительное исследование. Концентрация каротиноидов плазмы у 356 лиц с AMD сравнивалась с 520 контрольными случаями. Исследование показало статистически значимую связь между уровнем лютеина и зеаксантина в плазме и риском развития неоваскулярной формы AMD (EDDC, 1993). Высокая концентрация коррелировала с низким риском развития AMD. Эти результаты соответствуют и данным другой статьи, посвященной тому же исследованию, где было показано, что самый низкий риск развития AMD обнаруживают лица, употребляющие в пищу продукты с высоким содержанием лютеина и зеаксантина (Seddon и соавторы, 1994, табл. 3). Когда авторы выясняли корреляцию со специфическими продуктами, они обнаружили, что лица, которые употребляли средние порции шпината (приблизительно 75г шпината) от двух до четырех раз в неделю, обнаруживали статистически значимое снижение риска развития AMD на 46% (исследование A на рис. 6 и табл. 3) по сравнению с контрольной группой. В то же время у лиц, которые ели шпинат ежедневно, риск развития AMD снижался на 80% (Исследование Aa на рис. 6 и табл. 3). В результате исследователи пришли к выводу, что прием 6 мг лютеина в день снижает степень AMD на 57%. Авторы также рекомендовали прием лютеина с целью профилактики катаракты. Результаты этого исследования, показавшие связь между плазмой крови, общим потреблением в пищу и отдельным продуктом на сегодняшний день - наиболее весомые доказательства взаимосвязи между макулярными каротиноидами и AMD.

Рисунок 6. Относительный риск¹ развития AMD по данным различных исследований употребления с пищей лютеина и зеаксантина и содержания их в плазме

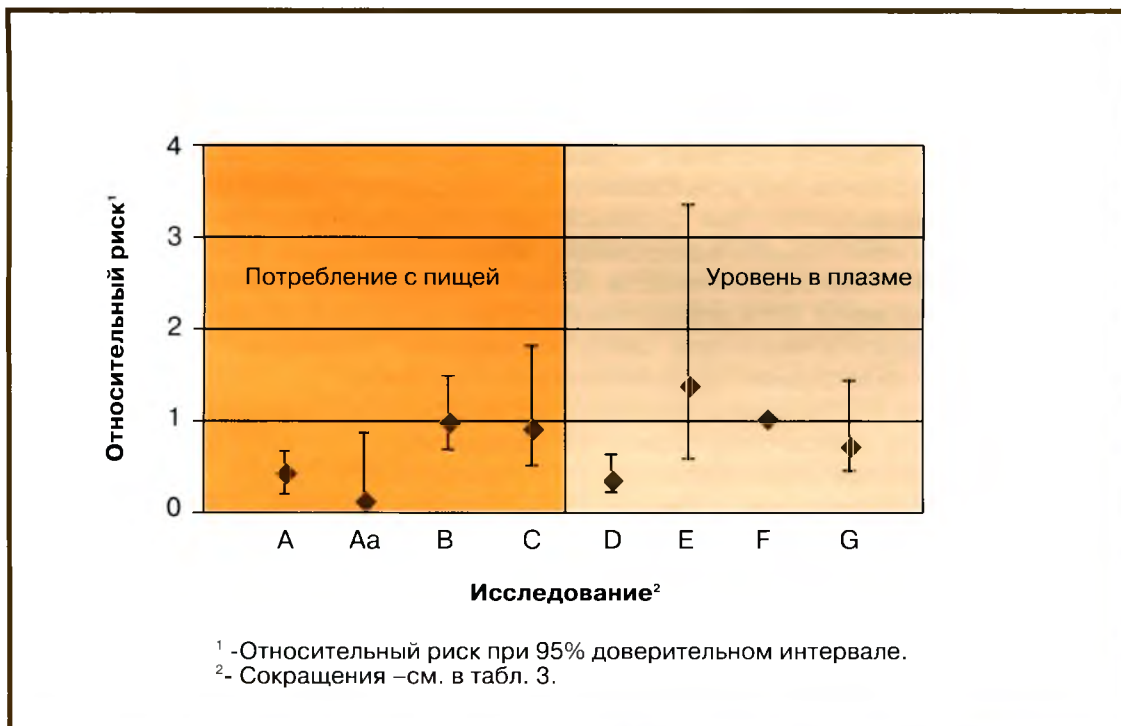


Таблица 3. Описание эпидемиологических исследований

Исследование*	Общее количество субъектов (комментарии)	Ссылки
A	N=876 (шпинат 2-4 недели)	Seddon с соавт., 1994
Aa	N=876 (шпинат ежедневно)	Seddon с соавт., 1994
B	N=1968	Mares-Perlman с соавт., 1996
C	N=1036	EDDC, 1993
D	N=130	Sanders с соавт., 1993
T	N=132	Alpers с соавт., 1994
F	N=334	Mares-Perlman с соавт., 1995
G	N=1709	VandenLangenberg с соавт., 1998

* - Те же сокращения, что и на рис. 6.

Однако эпидемиологическая связь лютеина и зеаксантина и риска AMD еще не полностью ясна. Эпидемиологическое исследование Бивер Дам (Mares-Perlman с соавт., 1995 и 1996) охватывало в основном лиц европеоидной расы в южной и центральной областях штата Висконсин. Были изучены 167 лиц с аномалиями пигментного эпителия сетчатки, с мягкими друзами или экссудативными формами AMD в сравнении с такой же по количеству группой контроля. Индивидуальная концентрация лютеина и зеаксантина в плазме крови оказалась несколько (хотя без статистически достоверных различий) ниже у лиц с экссудативной макулярной дегенерацией.

На рис. 6 и табл. 3 представлены результаты нескольких эпидемиологических исследований, в которых оценивался относительный риск развития AMD по уровню лютеина или зеаксантина плазмы или по уровню потребления. Несмотря на то, что эпидемиологические данные могут казаться противоречивыми, нужно иметь в виду, что AMD – полиэтиологическое и сложное для изучения заболевание. AMD имеет долгий период развития, а этиологический фактор может воздействовать в раннем периоде жизни. Уровень лютеина и зеаксантина в плазме и в потребляемой пище являются хорошими параметрами для того, чтобы очертить влияние питания в настоящее время на развитие и прогрессирование AMD. Таким образом, информация, представленная в эпидемиологических исследованиях, относится к употреблению в пищу каротиноидов в период исследования, тогда как долговременный пищевой анамнез может иметь частное значение, учитывая то, что AMD является болезнью сенильного возраста.

3. Клинические исследования

В то время как эпидемиологические исследования не могут предоставить определенных доказательств эффективности лютеина и зеаксантина при AMD, они дают свидетельства возможного взаимоотношения без установления причинно-следственной связи. Иная ситуация с клиническими исследованиями, где активное вещество назначается в двойных слепых, контролируемых с помощью плацебо и рандомизированных испытаниях, а результаты оцениваются по определенным параметрам эффективности. Только исследования с непосредственным приемом лютеина и зеаксантина могут дать определенный ответ на вопрос, воздействуют ли лютеин и зеаксантин на AMD (Seddon и Hennekens, 1994). Тем не менее, специфическое течение и природа заболевания значительно затрудняют дизайн такого исследования.

На сегодняшний день опубликовано недостаточно много хорошо контролируемых клинических испытаний лютеина или зеаксантина. Одной из причин этого является то, что до последнего времени не было препаратов, содержащих лютеин и зеаксантин.

Исследователи из Международного Университета Флориды (Landrum, J.T., Y. Chen, et al., 2000) изучали воздействие приема 2,4 мг/день лютеина (FloraGLO. Lutein) на уровень сыворотки крови и плотность макулярного пигмента у 24 человек на протяжении 6 месяцев. Результаты исследования показали, что у всех испытуемых на 130% увеличился лютеин в сыворотке и возросла плотность макулярного пигмента (МП). Среднее увеличение плотности МП составило 14%.

Другие офтальмологические эффекты лютеина и зеаксантина

Результаты других исследований предварительно подтверждают гипотезу о том, что макулярный пигмент улучшает зрение путем поглощения голубого света и ослабления хроматической аберрации, которые могут влиять на параметры зрительной функции, например, на остроту зрения. Открытое исследование добровольцев, проведенное Zorge с соавторами (1999), выявило значительное улучшение функции зрения (включая остроту зрения) у 20 пациентов с врожденной дегенерацией сетчатки, которые стали употреблять в пищу больше лютеина. В серии клинических наблюдений Richer с соавторами (1999) обследовал зрительную функцию у 13 лиц с различными офтальмологическими заболеваниями области макулы, многим из которых был дан совет увеличить употребление в пищу шпината, продукта, богатого лютеином (см. табл.2). Авторы сообщили, что практически все пациенты отметили улучшение в результатах зрительных тестов, в том числе и теста контрастной чувствительности. Для подтверждения этих предварительных выводов необходимо проведение хорошо контролируемых клинических испытаний.

Модуляция плотности макулярного пигмента и концентрация зеаксантина и лютеина

Этот важный вопрос касается специфической биодоступности исследуемого вещества в органе-мишени. Иными словами, возможно ли увеличить количество лютеина и/или зеаксантина в макуле путем манипуляций с диетой или добавлением чистых компонентов? Этому вопросу посвящены различные исследования.

1. Модуляция с помощью диеты

Изменения плотности макулярного пигмента в ответ на назначение лютеина и зеаксантина с пищей изучал Hammond с коллегами (1997а). На протяжении 15 недель к пище добавлялся шпинат (что обеспечивало 10,5 мг лютеина и 0,3 мг зеаксантина в день) и кукуруза (0,4 мг лютеина и 0,3 мг зеаксантина в день). Затем производились измерения концентрации каротиноидов в плазме и оптической плотности сетчатки. У одного участника не было обнаружено увеличения концентрации ни в плазме, ни в макуле. У двух добровольцев увеличилась концентрация в плазме, но не в макуле. Но у остальных девяти было обнаружено увеличение концентраций лютеина и зеаксантина как в плазме (на 25% выше исходного уровня), так и в макуле (на 19 % выше исходного уровня). У одного из двух участников, которые получали исключительно кукурузную диету, зеаксантин плазмы увеличился на 70%, а макулярный пигмент на 25%, тогда как у других участников не было обнаружено изменений совсем. На основании этих данных был сделан вывод о том, что хотя реакции на потребление лютеина и зеаксантина с пищей значительно различаются, количество каротиноидов в макуле возможно увеличить с помощью диеты.

Недавняя работа (Johnson с соавт., 2000) была посвящена той же проблеме воздействия на плотность макулярного пигмента ежедневных порций шпината и кукурузы, содержавших в целом 11,2 мг лютеина и 0,6 мг зеаксантина (добавок к обычной диете). Спустя 4 недели лютеин плазмы увеличился почти вдвое, тогда как зеаксантин плазмы увеличился на небольшую, хотя и статистически значимую величину. Это неудивительно, если учитывать относительно малые количества потребляемого зеаксантина. Для того, чтобы привести эти данные в соответствие с лютеином, авторы подсчитали средний пик концентрации в плазме каротиноидов, употребляемых с пищей. Пик для лютеина оказался равным 20 нМ/мкмоль, а для зеаксантина – 24 нМ/мкмоль. Это указывает на то, что биодоступность двух каротиноидов, принятых с пищей, не сильно различается. Одновременно с увеличением уровня лютеина и зеаксантина в плазме наблюдается небольшое, но статистически достоверное увеличение макулярного пигмента. Его содержание измерялось гетерохроматической фотометрией. Если уровень лютеина возвращался к исходному уровню спустя два месяца после прекращения диеты, богатой лютеином и зеаксантином, то плотность макулярного пигмента в этот период еще оставалась значительно выше исходной. Выводы о сходной биодоступности лютеина и зеаксантина, потребляемого с пищей, также подтверждаются данными другого недавнего исследования. В этой работе к различным видам диет добавлялся яичный желток, содержащий известные количества лютеина и зеаксантина. Такую диету получали добровольцы на протяжении 4,5 недель (Handelman с соавт., 1999). Отношение концентрации в плазме и употребляемых в пищу каротиноидов оказалось практически идентичным для лютеина и зеаксантина в группе диеты, обогащенной компонентами свеклы и яичного желтка.

2. Модуляция с помощью препаратов

Изменение плазмы крови в ответ на употребление синтетического зеаксантина в гранулах изучалась у обезьян. Концентрация зеаксантина увеличивалась в зависимости от принятой дозы и достигала уровня приблизительно 500 нМ спустя 3 недели после начала приема в дневной дозе 2,5 мг (эквивалентной 2,8 мг/кг в день) (Snodderly с соавт., 1997). Макулярный пигмент в этом исследовании не изучался.

Khachik с соавторами (1995) получили лютеин из цветков календулы и зеаксантин - из ягод Гу Ки Зи (*Lucium chinese*). Они назначали их суспензию в оливковом масле трем добровольцам. Дневную дозу в 10 мг добровольцы получали в течение месяца. Жидкостная хроматография высокого разрешения (HPLC) показала, что уровень двух каротиноидов в плазме достигал пика спустя одну неделю. Для лютеина пик составлял 1,4 мкмоль/л, а для зеаксантина оказался ниже – 0,1 мкмоль/л. Авторы не дали объяснения такому значительному различию. В другом исследовании измерялся уровень лютеина в плазме после назначения капсул, содержащих экстракт цветков календулы в кукурузном масле (Olmedilla с соавт., 1997-б). На протяжении трех месяцев девять добровольцев получали 15 мг лютеина в виде пищевой добавки. Спустя месяц, независимо от исходного уровня лютеина (среднее значение 0,3 мкмоль/л), концентрация в плазме увеличивалась в пять раз.

Landrum и соавт. (1997), назначая лютеин, измеряли как каротиноиды в плазме, так и плотность макулярного пигмента. Два субъекта получали 30 мг лютеина (в виде масляной суспензии экстракта лютеина календулы) ежедневно в течение 140 дней. Уровень лютеина в плазме быстро возрос в десять раз по сравнению с исходным в 0,2 – 0,3 мкмоль/л в течение первой недели и оставался на том же уровне на протяжении остального периода исследования. Плотность макулярного пигмента, измеряемого с помощью гетерохроматической фотометрии, изменялась медленнее, чем концентрация лютеина в плазме. Увеличение ее начиналось спустя приблизительно 20 дней. У одного пациента плотность макулярного пигмента увеличилась в среднем на 41% и 37% в правом и левом глазу соответственно, у другого – на 21% с обеих сторон к концу периода получения лютеина, после которого, однако, она продолжала увеличиваться еще на протяжении месяца. Авторы пришли к заключению, что увеличение желтой пигментации макулы является медленным процессом со значительными индивидуальными различиями. Эти авторы также набрали небольшое число добровольцев, которым на протяжении 4 месяцев добавляли чистый зеаксантин в дозе 30 мг в день, полученный из бактерии *Flavobacter* в виде желатиновых/крахмальных капсул. (Bone с соавторами, 1998). Спустя 10-20 дней от начала приема концентрация в плазме достигала плато и составляла приблизительно 0,5 мкмоль – почти в шесть раз выше, чем исходный уровень. Приблизительно через 40 дней после начала приема добавки плотность макулярного пигмента начинала увеличиваться.

Несмотря на значительные различия, результаты исследований показывают, что макулярный пигмент может изменяться под воздействием препаратов, содержащих лютеин и зеаксантин. Другие исследователи показали, что уровень макулярного пигмента в глазу может поддерживаться и на стабильном уровне (Bone с соавт., 1988 и Hammond с соавт., 1997б). Hammond с коллегами (1997б) сообщили о пациенте, у которого оптическая плотность макулярного пигмента оставалась стабильной на протяжении пяти лет, но возросла на 50% после 14 недель диеты, богатой лютеином и зеаксантином, и оставалась на том же повышенном уровне в течение девяти месяцев после того, как диета была прекращена.

Рекомендуемое потребление

В Контролируемом исследовании института Глазных Болезней, США (The Eye Disease Case Control Study – EDCC, 1993; Seddon с соавт., 1994) было обнаружено, что лица с высоким потреблением лютеина-зеаксантина обнаруживают значительно более низкий относительный риск развития неоваскулярной AMD по сравнению с группами контроля. Величина медианы употребления в этом квантиле была 5,757 мг в день (нормализованная к потребляемой калорийности). При различных возрастных заболеваниях глаз, которые также могут иметь отношение к потреблению лютеина и зеаксантина, в Катмнестическом Исследовании Бивер Дам (Beaver Dam Follow-up Study, Lyle и соавторы, 1999), Исследовании Здоровья Нерсес (Nurse's Health Study, Chasen-Taber и соавторы, 1999) и Катмнестическом Исследовании Профessionалов Здравоохранения (Health Professionals Follow-up Study, Brown и соавторы, 1999) была выявлена статистически значимая тенденция к снижению риска экстракции катаракты среди лиц, употреблявших в пищу более высокие количества лютеина+зеаксантина. Статистически значимая разница в относительном риске развития катаракты между верхним и нижним квантилями была показана лишь в исследовании Lyle с коллегами (1999). Уровень потребления каротиноидов в исследованиях Chasen-Taber с соавторами (1999) и

Brown с соавторами (1999) составил около 6 мг в день, а относительный риск оказался явно ниже (хотя статистически и незначимо) у тех, кто употреблял каротиноиды в таком количестве и больше. На основании этих исследований можно выдвинуть гипотезу, что употребление в пищу каротиноидов в дозе около или свыше 6 мг в день может быть связано с относительным меньшим риском возрастных заболеваний глаза. Более определенные рекомендации должны основываться на данных многоцентровых клинических исследований по изучению эффективности.

Недавно Mohamedshah с коллегами (1999) провели анализ среднего уровня потребления с пищей лютеина и зеаксантина на основании базы данных ENVIRON (ENVIRON, 1999). Обозрения CSFII 1994-1996 по употреблению пищевых продуктов и базы данных 1998 г. USDA по составу каротиноидов в продуктах питания. Как показано в табл. 4, установленное соотношение лютеина и зеаксантина в пищевых продуктах варьирует между величинами от 4:1 до 6:1 в различных возрастных группах.

Таблица 4. Ежедневное употребление лютеина и зеаксантина в различных возрастных группах, вычисленное на основании базы данных CFSII 1994-1996 и базы данных по каротиноидам USDA-1998 (Mohamedshah с соавт., 1999)

Возрастная группа	Лютеин (мкг/д)	Пищевой зеаксантин (мкг/д)	Соотношение лютеин: зеаксантин
20-29	745	178	4,2:1
30-39	896	174	5,1:1
40-49	920	187	4,9:1
50-59	1053	182	5,8:1
60-69	1056	170	6,2:1
70+	990	170	5,8:1

Основываясь на имеющихся данных, был сделан вывод: закономерно, что соотношение лютеин-зеаксантин в употребляемой пище участников эпидемиологических исследований (табл. 5) в целом соответствует данным исследования ENVIRON (хотя абсолютные величины употребления этих веществ в различных подгруппах популяции могут значительно варьировать).

Таблица 5. Эпидемиологические исследования риска катаракты или AMD в соответствии с потреблением лютеина +зеаксантина

Исследование	Исход	Шанс развития ВМД в различных дозах потребления лютеина+зеаксантина*					Тенденция
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
Brown с соавт., 1999	Катаракта	1300 1,00	2279 1,00	3182 0,98	4342 0,88	6871 0,81	0,03
Chassen-Taber с соавт., 1999	Катаракта	1172 1,00	2064 1,01	2817 0,96	6047 0,81	11685 0,88	0,04
Lyle с соавт., 1999	Катаракта	596* 1,0	918* 0,9	1200* 0,9	1568* 0,7	2490* 0,5	0,002
Mares-Perlman с соавт., 1996	Ранняя ¹ AMD	310* 1,0				1728* 1,0	0,75
Seddon с соавт., 1994	Влажная ² AMD	561 1,00	1211 1,14	1708 0,84	2487 0,77	5757 0,43	<0,001

Потребление (в мкг/д) обозначено курсивом, показатель риска – жирным.

* - Ежедневное потребление произвольно установлено на уровне 2000 ккал/день (величины изначально представлены на 1000 ккал).

¹ - AMD: возрастная макулярная дегенерация.

² - «Влажная» AMD: неоваскулярная форма AMD.

На основании обзорных исследований (табл. 5) рекомендуемая доза потребления лютеина + зеаксантина составляет 5 мг, что соответствует минимальному риску развития AMD. Установлено также, что среднее соотношение лютеина к зеаксантину составляет 5:1 (табл. 4), экстраполированная рекомендованная доза употребления с пищей составляет примерно 5 мг в день лютеина и приблизительно 1 мг в день – зеаксантина. Реальная эффективность потребления лютеина + зеаксантина может быть выше, так как Seddon с коллегами (1994) не обнаружили эффекта плато. Нелинейная зависимость «доза-реакция» может служить основой для рекомендации более высоких доз. Рекомендуемый уровень употребления значительно выше, чем средний уровень употребления, наблюдавшийся Mohamedson с коллегами (1999) (табл. 4). Эти рекомендации не являются чем-то необычным, если их сравнить с предыдущими исследованиями (то есть 20% участников (в отчетах Brown с сотрудниками (1999), Chasen-Tabor с коллегами (1999) и Seddon с сотрудниками (1994)), где, при соотношении лютеина к зеаксантину 5:1, употребление зеаксантина составляет 0,98; 1,67 и 0,82 мг в день соответственно.

Таким образом, рекомендованное употребление приблизительно 1 мг зеаксантина в день согласуется с изучением взаимосвязи употребления каротиноида в пищу и развитием AMD.

Заключение

На основании научных идей, освещенных в этом обзоре, можно заключить, что зеаксантин и лютеин могут вносить значительный вклад в уменьшение риска возрастной макулярной дегенерации, хотя тонкий механизм действия пока еще не поддается точной количественной оценке. Невзирая на возможные результаты будущих экспериментальных, эпидемиологических, и, что наиболее важно, хорошо контролируемых клинических интервенционных испытаний, можно уже сегодня говорить о том, что лютеин и зеаксантин являются пищевыми факторами, нацеленными на поддержание функции сетчатки.

Уточнить дифференцированное действие лютеина и зеаксантина пока достаточно сложно из-за малого количества экспериментов с использованием чистого 3R,3'R-зеаксантина. Большинство экспериментов проводилось с лютеином, который содержал приблизительно 5% 3R,3'R-зеаксантина. К настоящему времени нет достаточных доказательств того, что один из этих каротиноидов является более эффективным или функционально важным, чем другой. На основании химических свойств зеаксантин может оказаться несколько более эффективным, чем лютеин в защите мембран от окислительного повреждения. Для того, чтобы уточнить, какие уровни употребления лютеина и зеаксантина являются наиболее физиологическими и для того, чтобы установить индивидуальную способность лютеина и/или зеаксантина защищать глаза от светового и окислительного повреждения, необходимы дальнейшие исследования.

Резюме

В центре сетчатки, там, где острота зрения наивысшая, расположено желтое пятно, которое носит название macula lutea. Желтый цвет обеспечивают каротиноиды лютеин и зеаксантин, которые специфично накапливаются в этой области, в количестве большем, чем в любой другой ткани. В центре сетчатки соотношение лютеина к зеаксантину намного ниже, чем в плазме крови. Это избирательное накопление играет важную физиологическую роль в фильтрации потенциально вредного голубого света, в «гашении» возникших в ходе фотохимических реакций агрессивных видов кислорода, в уменьшении хроматической аберрации и угнетении апоптоза. Полагают, что посредством этих механизмов лютеин и зеаксантин могут уменьшать риск возникновения AMD, основной причины необратимой потери зрения. Эпидемиологические исследования показывают, что повышенное потребление с пищей или повышенные концентрации в крови лютеина и зеаксантина коррелируют с уменьшением риска возникновения этого заболевания. Более того, употребление этих каротиноидов может специфически увеличивать уровень этих каротиноидов в макуле. Рекомендованный уровень употребления с пищей приблизительно 1 мг зеаксантина в день согласуется как с исследованиями диеты и риска развития AMD, так и с уровнем потребления у значительного числа людей, участвовавших в нескольких эпидемиологических исследованиях.

Указатель литературы

- Alpers JR**, Gorla MSR, Singerman LI. Serum carotenoids and age-related macular degeneration. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 36 (Suppl.), 89, 1995.
- AREDS** группа исследования. The Age-related Eye Disease Study (AREDS): дизайн - AREDS, сообщение No. 1. Trials, 20, 573-600, 1999.
- Ascherio A.**, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Litin L., Willett WC. Correlation of vitamin A and Y intakes with the plasma concentrations of carotenoids and tocopherols among American men and women. J. Nutr. 122, 1792-1801, 1992.
- Balashov-Katz N**, Moore JC, Bemstein PS. Affinity purification of xanthophyll binding proteins from бытан масила. Ophthalmol. Vis. Sci., 40 5218, 1999.
- Bernstein HN**, Ginsberg G. The pathology of ch1oroquine retinopathy, Arch. Ophthalmol., 71, 238, 1964.
- Bernstein PS**, Balashov NA, Tsong ED, Rando RR. Retinal tubulin binds macular carotehoids, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 38, 167-175, 1997.
- Bone RA**, Landrum JT, Guerra LH. Oral supplements of zeaxanthin enhance macular pigment, /nvest. Ophthalmol. Vis. Sci., 39 (Suppl.), 1998. (Abstract).
- Bone RA**, Landrum JT, Friedes LM, Gomez C, Kilbum MD. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina, 64, 211-218, 1997.
- Bone RA**, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment L by HPLC: retina1 distribution and age study.. Ophthalmol.. Sci., 849, 1988.
- Bone RA**, Mayne ST. Association between macular pigment carotenoids in the periphera1 retina and AMD. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 40 5600, 1999.
- Bowmaker JK**, Kovach JK, Whitmore AV, Loew ER. Visua1 pigments and oil droplets in genetica1ly manipulated and carotenoid deprived quail: a microspectrophotometric study, 33, 571-578, 1993.
- Bressler NM**, Bressler SB. Photodynarnic therapy with verteporfin (visudyne): impact on ophtha1mology and visua1 sciences, Ophthalmol. 41, 628, 2000.
- Brown L**, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. At J Clin Nutr , 70, 517-24, 1999.
- Campochiaro PA**. The pathogenesis of age-related macular degeneration, Molecular Vision, 5:24, 1999.
- Castorina C**, Campisi A, Vanella A. Lipid peroxidation and antioxidant enzymatic systems in rat retina as a function of age. Res., 17, 599-604, 1992.
- Chasen- Taber L**, Seddon JM. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction. At J clin Nutr., 70, 509-16, 1999.
- Conn PF**, Scha1ch W, Truscott GT. The singlet oxygen - carotenoid interaction, J. Photochet. Photobiol. B-Biology, 11, 41-47, 1991.
- Mascio P**, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher, Arch. Biochet. Biophys., 274, 532-538, 1989.
- Dorey CK**, Kunert K. Effect of dietary zeaxanthin on age-related changes in quail retinas, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 39 (Suppl.), 538, 1998. (Abstract).
- Dorey CK**, Toyoda Y, Thomson L. Light induced photoreceptor apoptosis is correlated with dietary and retina1 levels of 3R,3'R-zeaxanthin, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 38 (Suppl.), S355, 1997. (Abstract).
- EDCC** (Eye Disease Case-Control). Antioxidant status and neovascular age related macula rdegeneration, Arch. Ophthalmol., 111, 104-109, 1993.
- ENVIRON**. Estimated intakes of lutein + zeaxanthin, lutein and zeaxanthin from foods by adults ages 20 and above in the United States. Prepared Cor: Edelman Public Relations Worldwide, New York, NY, 1999.
- Fite KV**. Drusen-like deposits in the outer retina of Japanese quail, Exp. Eye Res., 59, 417-424, 1994.
- Gottsch JD**, Pou S, Rosen GM. Hematogenous photosensitization. A mechanism for the development of age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 31, 1674-1682, 1990.
- Haegerstrom-Portnoy G**. Short-wavelength-sensitive-cone sensitivity loss with aging: a protective role for macular pigment?, J. Opt. Soc. At. A, 5, 2140-2144, 1988.
- Ham WT**. The photopathology and nature of the blue-light and near-UV retinal lesion produced uby lasers and other optical sources, in Laser Applications in Medicine and Biology, Wolbarsht ML, ed., New York, 1989, pp. 191-246.
- Hammond BH**, Johnson EJ, Russel RM, Krinsky NI. Dietary modification of human macular pigment density, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 38, 1795-1801, 1997.

- Hammond BR**, Snodderly OM. Individual variations in the spatial profile of human macular pigment, *J. Opt. Soc. Am. A.*, 14,1187-1196, 1997.
- Handelman GJ**. Carotenoids in the human macula and whole retina, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 855, 1988.
- Handelman GJ**. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk, *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, 247-250, 1999.
- Hockwin O**, Lerman S, Ohrloff C. Investigations on lens transparency and its disturbances by microdensitometric analyses of Scheimpflug photographs, *Curr. Eye Res.*, 3, 15-22, 1984.
- Johnson EJ**, Hammond BR, Yeum K-J. Relationship among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density, *Am. J. Clin. Nutr.*, in press, 2000.
- Khachik F**, Beecher GR, Smith JC. Lutein, Lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer, *J. Cell. Biochem.*, 22:236-246, 1995.
- Khachik F**, Spangler CJ, Smith Jc. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum, *Anal. Chem.*, 69, 1873-1881, 1997.
- Koll D**, Pfander H, List of new carotenoids. In: *Carotenoids volume IA*, Britton G, Liaanen.
- Landrum JT**, Sprague KE. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement, *Exp. Eye Res.*, 65, 57-62. 1997.
- Lyle BJ**. Antioxidant intake and risk of incident age-related nuclear cataracts in the Beaver Dam Eye Study. *American J. of Epidemiology*, 801-9, 1999.
- Mohamedshah F**. Dietary intakes of lutein + zeaxanthin and total carotenoids among Americans age 50 and above. *FASEB J.*, 13, A554, 1999. (Abstract).
- Monaco WA**, Wormington CM. The rhesus monkey as an animal model for age-related maculopathy, *Optom. Vis. Sci.*, 67,532-537,1990.
- Mortensen A**; Skibsted LH. Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants. *FEBS Letters* 418, 91-97, 1997.
- Muller H**. Determination of the carotenoid content in selected vegetables and fruit by HPLC and photodiode array detection, *Z. Lebensw. Unters. Forsch. A*, 204,88-94, 1996.
- Nussbaum JJ**, Pruett RC, Delori PC. Macular yellow pigment, the first 200 years, *Retina* 1, 296-310, 1981.
- Olmedilla B**, Granado P, Gil-Martinez E. Reference values for retinol, tocopherol, and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects, *Clin. Chem.*,43, 1066-1071, 1997.
- RAD Study Group**. A prospective, randomised, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Radiation therapy for age related macular degeneration, Ophthalmology* 106, 2247,1999.
- Rapp LM**; Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from periphery and peripheral human retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 1200-1209, 2000.
- Sanders TA**, Haines AP. Essential fatty acids, plasma cholesterol, and fat-soluble vitamins in subjects with age-related maculopathy and matched control subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 57,428-433, 1993.
- Schalch W**, Dayhaw-Barker P, Barker FM, The carotenoids of the human retina in: Taylor A, ed., *Nutritional and environmental influences on the eye*, CRC Press, Boca Raton, pp. 215-250, 1999.
- Seddon JM**, Hennekens CH. Vitamins, minerals, and macular degeneration, promising but unproven hypotheses, *Arch. Ophthalmol.* 112, 176-179, 1994.
- Snodderly DM**, Krinsky NI. Dietary manipulation of plasma carotenoid concentration of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*), *J. Nutr.* 127, 122-129,1997.
- Snodderly DM**, Delori PC. The macular pigment. - I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 25, 660-673, 1984.
- Snodderly DM**, Delori PC. The macular pigment - II Spatial distribution in primate retinas, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 25, 674-685, 1984.
- Stone WL**, Dratz EA. A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog photoreceptor outer segments, *Exp. Eye Res.*, 28,387-397, 1979.
- Sunness JS**. Diminished foveal sensitivity may predict the development of advanced age-related macular degeneration, *Ophthalmol.*, 96, 375-381, 1989.
- Taylor HR**, West S. The long-term effects of visible light on the eye, *Arch. Ophthalmol.*, 110, 99-104, 1992.
- VingerlingJR**, Klaver CCW. Epidemiology of age-related maculopathy, *Epidemiol. Rev.*, 17,347-360, 1995.
- Weiser H**, Kormann A W. Provitamin A activities and physiological functions of carotenoids in animals, *Ann. NY Acad. Sci.*, 691, 213-215, 1993.
- Weiter JJ**, Dorey ck. Central sparing in macular degeneration, *Am. J. Ophthalmol.*, 106,286-292, 1988.



ЧТОБЫ НЕ ТОЛЬКО СМОТРЕТЬ, НО И ВИДЕТЬ

ВИТРУМ® ВИЖН

Комплекс лютеина, зеаксантина, витаминов и микроэлементов для защиты глаз и улучшения остроты зрения

Единственный препарат, зарегистрированный как лекарственное средство, содержащий лютеин и зеаксантин

Действие препарата клинически доказано у больных с синдромом «усталого» глаза и ВМД:

- Повышает функциональную активность нейронов сетчатки
- Улучшает основные показатели световой чувствительности
- Уменьшает спазм аккомодации
- Улучшает работоспособность цилиарной мышцы

ОДНА ТАБЛЕТКА СОДЕРЖИТ:

Лютеин	2,5 мг
Зеаксантин	500 мкг
Бетакаротен	1,5 мг
Цинка оксид, эквивалентно цинку	5 мг
Меди сульфат, эквивалентно меди	1 мг
Витамин С (аскорбиновая кислота)	225 мг
Витамин Е (dl-альфа токоферола ацетат)	36 мг

VITRUM®
VISION
ВИТРУМ® ВИЖН



Рекомендован:

- Всем, кто обращается с жалобами на усталость глаз, ослабление зрения, резь и боль в глазах
- Для уменьшения риска развития и прогрессирования близорукости и дальнозоркости
- Для профилактики и в составе комплексного лечения возрастной макулярной дегенерации, катаракты и диабетической ретинопатии