



УДК 617.735-02:616.379-008.64]-084-08:616-008.9-08

Н. Г. Завгородняя, С. В. Михальчик

## Применение коротких каротиноидов для антиоксидантной терапии у больных с диабетической ретинопатией

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** непролиферативная диабетическая ретинопатия, каротиноиды, лечение.

Сахарный диабет характеризуется нарушением обменных процессов, приводящих к макро- и микроангиопатиям. Диабетическая ретинопатия – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений диабетических микроангиопатий. С целью изучения эффективности коротких каротиноидов в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатией обследовали 94 пациента. При отсутствии тяжелых фиброваскулярных изменений сетчатки на момент начала комплексного лечения диабетической ретинопатии применение коротких каротиноидов позволяет в 99% случаев предупредить тяжелую потерю зрения от пролиферативного процесса. Под влиянием коротких каротиноидов отмечено снижение выраженности микроангиопатий, уменьшение интенсивности перекисного окисления белков на фоне значительного усиления антиокислительной активности крови, нормализацию показателей липидного обмена и VEGF, и PEDF факторов. Это свидетельствует о целесообразности включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией.

## Застосування коротких каротиноїдів для антиоксидантної терапії у хворих на діабетичну ретинопатію

Н. Г. Завгородня, С. В. Михальчик

Цукровий діабет характеризується порушенням обмінних процесів, що призводить до макро- та мікроангіопатій. Діабетична ретинопатія – один із найчастіших і прогностично несприятливих проявів діабетичних мікроангіопатій. З метою вивчення ефективності коротких каротиноїдів у комплексній терапії хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію обстежили 94 пацієнти. Якщо на початку комплексного лікування діабетичної ретинопатії не було тяжких фіброваскулярних змін сітківки, застосування коротких каротиноїдів дає змогу в 99% випадків запобігти тяжкій втраті зору внаслідок проліферативного процесу. Під впливом коротких каротиноїдів відзначили зниження вираженості мікроангіопатій, зменшення інтенсивності перекисного окислення білків на тлі значного посилення антиокислювальної активності крові, нормалізацію показників ліпідного обміну VEGF та PEDF факторів. Це свідчить про доцільність включення препаратів, що містять короткі каротиноїди, у комплексну терапію хворих на цукровий діабет і діабетичну ретинопатію.

**Ключові слова:** непроліферативна діабетична ретинопатія, каротиноїди, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 81–84

## Use of short carotenoids for antioxidant therapy in patients with diabetic retinopathy

N.G. Zavgorodnyaya, S.V. Mikhailchik

**Aim.** In recent years there is a steady increase in the incidence of diabetes in almost all countries. The aim of this work was to study the effectiveness of Multikarenol in the complex therapy of patients with non-proliferative DR (PDR).

**Methods and results.** 97 patients with type II diabetes and diabetic retinopathy were examined. Patients were divided into 3 groups, depending on the stage of PDD (as recommended by WHO classification Kohner and Porta, 1991).

**Conclusion.** Severity of microangiopathy decrease in DR patient was detected under the influence of short carotenoids. Normalization of lipid metabolism and VEGF and PEDF factors were noted.

**Key words:** Diabetic Retinopathy, Carotenoids, Therapeutics.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 81–84

В последние годы практически во всех странах отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом. Как причина смерти сахарный диабет (СД) занимает третье место после болезней сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний. По данным ВООЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 150 млн больных, страдающих этим недугом. Распространенность СД в странах составляет 4–5%, и ежегодно число больных увеличивается на 5–7%, а каждые 10 лет удваивается [1,3].

Диабет характеризуется нарушением обменных процессов, приводящих к макро- и микроангиопатиям, которые в конечном итоге являются непосредственной причиной развития тяжелых осложнений и смерти [5,7]. Диабетиче-

ская ретинопатия (ДРП) – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений диабетических микроангиопатий [1–3,9].

Один из механизмов патологических изменений в сетчатке глаза при СД – появление обменных нарушений и развитие инволюционных процессов. Назначение препаратов, улучшающих обменные процессы у больных ДРП, патогенетически обоснованно.

В настоящее время универсальным препаратом, который нормализует обменные процессы в сетчатой оболочке глаза, являются короткие каротиноиды. Препарат представляет собой комплекс жизненно важных и незаменимых антиоксидантов природного происхождения – ликопина, бета-



каротина и лютеина. На основе натуральных коротких каротиноидов, получаемых путем смешивания в определенной пропорции масляных растворов бета-каротина (полученного путем экстракции биомассы бета-каротина гриба *Blakeslea trispora*), ликопина (полученного путем экстракции томатов), астаксантина (полученного путем экстракции водоросли *Haematococcus pluvialis*), лютеина (полученного путем экстракции цветов бархатцев *Tagetes erecta*), а также незаменимых ненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой и олеиновой), которые оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, антигенеративное действие.

### Цель работы

Изучение эффективности коротких каротиноидов в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатией.

### Пациенты и методы исследования

Обследовали 94 пациента с СД 2 типа и диабетической ретинопатией. Больных разделили на 2 группы в зависимости от стадии ДРП (по рекомендованной ВООЗ классификации Kohner и Porta, 1991). В I группу вошли 59 человек (118 глаз) с непролиферативной ДРП (возраст – от 53 до 80 лет, в среднем –  $65,0 \pm 1,5$  года). II группу составили 28 больных (48 глаз) с препролиферативной ДРП (возраст – от 48 до 82 лет, в среднем –  $65,0 \pm 1,4$  года). Все больные принимали липидоснижающие препараты из группы статинов. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 20 (38 глаз) пациентов после панретинальной лазерной коагуляции. Всем больным в лечение включен комплекс коротких каротиноидов

Офтальмологические обследования включали компьютерную периметрию, фосфен-тест (показатель критической частоты исчезновения мельканий по фосфену – КЧСМ, порог электрической чувствительности по фосфену – ПЭЧФ), оптическую когерентную томографию STRATUS OCT-3000 и томографию с подсчетом ганглионарных клеток сетчатки на томографе высокого разрешения ZEISS Cirrus HD-OCT 4000 (3D image). У всех больных иммунофлуоресцентным методом определили содержание в сыворотке крови VEGF (васкуло-эндотелиального фактора роста) и PEDF (активности пигментного эпителия зависимого фактора), а также установили липидный профиль, ферментный профиль крови.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . В случаях, когда распределение переменной подчинялось нормальному закону и учитывая, что количество сравниваемых групп превышало 2, для проверки статистической гипотезы, что исследуемые группы относятся к разным генеральным совокупностям, использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа, отбрасывая нулевую гипотезу об отсутствии разногласия выборочной сово-

купности при  $p < 0,05$ , сравнивая вычисленную величину F-критерия с критической, для последующего попарного сравнения групп использовали критерий Games-Howell. В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали U-критерий Mann-Whitney для 2 несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Если групп было 2, статистическую значимость различий оценивали при помощи гетероскедастического t-критерия Gosset U для несвязанных групп с поправкой Бонферрони.

### Результаты и их обсуждение

До лечения в двух группах больных острота зрения была снижена в среднем до  $0,61 \pm 0,03$  единиц (ед.,  $p < 0,05$ ), КЧСМ снижен до  $29,4 \pm 1,2$  Гц ( $p < 0,05$ ), порог электрической чувствительности по фосфену ПЭЧФ увеличен до  $148,0 \pm 0,7$  мкА ( $p < 0,05$ ). После лечения отмечено достоверное повышение некорригированной остроты зрения у 93% больных на 0,25 ед., корригированной остроты зрения, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, уровень ПЭЧФ снизился до 87 мкА ( $p < 0,05$ ), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом, субъективно все больные отмечали улучшение общего самочувствия.

Количество ганглионарных клеток сетчатки оставалось сохранным, показывая морфобиохимическую защиту нейрональных клеток сетчатки. На основании результатов исследования получен патент на полезную модель № 87687 и зарегистрирован в Государственном реестре патентов Украины (10.02.2014 г.).

При ДРП под влиянием коротких каротиноидов отмечено снижение выраженности микроангиопатий, уменьшение интенсивности перекисного окисления белков на фоне значительного усиления антиокислительной активности крови, нормализация показателей липидного обмена и VEGF, и PEDF факторов.

Индукцибельные (т.е. макрофагальные) изоформы iNO-синтазы проявляют активность через некоторое время (как правило, 6–8 ч – время, необходимое для активации генов и начала синтеза фермента) после внешнего воздействия на клетки, продуцируют огромное (в 100–1000 раз больше, чем конститутивные изоформы фермента) количество NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта форма фермента считается патологической в отличие от конститутивной.

Уровень VEGF в сыворотке крови достоверно увеличивается при переходе ДРП в препролиферативную и пролиферативную стадии, одновременно концентрация этого фактора в крови исследуемых больных превышает значения нормы (табл. 1). После приема препарата в течение 3 месяцев концентрация VEGF достоверно снизилась, что показывает влияние коротких каротиноидов на фактор роста новообразованных сосудов при системном и длительном приеме.



Таблица 1

**Концентрация VEGF, iNOS в сыворотке крови больных СД и диабетической ретинопатией и антиоксидантный профиль крови**

Показатель, единицы измерения	Основная группа		Группа контроля, M±m	P
	До лечения, M±m	После лечения, M±m		
iNOS, pg/ml	4,06±0,30	2,6±0,2	2,2±0,5	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
Каталаза, мкат/мл	2,5±0,2	4,4±0,6	5,0±0,3	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
ГПР	18,0±1,2	33,0±1,2	42,0±1,5	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
ОМБ, усл.ед./г белка	6,8±1,2	2,2±0,9	2,8±0,5	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01
Нитриты, мкмоль/л	10,28±1,7	3,3±0,5	3,1±0,3	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01
СОД, усл.ед./млг/белка/мин	140,0±12,3	320,0±12,3	350,0±10,3	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
VEGF, пг/мл	249,47±15,10	220,58±13,70	156,47±7,70	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01

Несмотря на отсутствие или минимальные проявления ДРП на глазном дне, концентрация PEDF в плазме крови больных СД достоверно снижена по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). После приема препарата в течение 3 месяцев концентрация PEDF достоверно увеличилась, но оставалась ниже, чем в группе контроля.

Таблица 2

**Концентрация PEDF в плазме крови больных СД до и после приема препарата коротких каротиноидов**

Группы исследования Показатель ед. измерения	До приема (n=87), M±m	Через 3 месяца после приема (n=87), M±m	Контроль (n=7), M±m	P
Концентрация PEDF в плазме крови, ng/ml	40,51±0,42	50,63±0,45	59,05±0,06	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01

Положительный эффект от приема коротких каротиноидов можно объяснить увеличением плотности макулярного пигмента [1,6], который, в свою очередь, является одним из защитных барьеров для разрушающего действия света на пигментный эпителий.

Через 1 месяц после приема препарата установлено улучшение показателей липидограммы крови: снижение уровня общего холестерина на 25,9% (p<0,05), триглицеридов – на 32,5% (p < 0,05), ЛПНП – на 15,9% (p<0,05), повышение ЛПВП на 31,7% (p<0,05) (табл. 3).

**Список литературы**

1. Азанабаев М.Т. Применение препаратов «Берлитион» и «Мемоплант» в лечении диабетической ретинопатии // М.Т. Азанабаев, О.И. Оренбуркина // Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 169–172.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.А. Шестакова, Т.М. Миленькая. – М.: Медицина, 2001. – 176 с.
3. Крыжановская Т.В. Инвалидность вследствие патологии органа зрения у населения Украины в 1990–2002 годах // Офтальмологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 23–27.
4. Крыжановская Т.В. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине / Т.В. Крыжановская // Материалы II Международной конференции «Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органу зору». – К., 2005. – С. 72.

Таблица 3

**Уровни липидов крови на фоне комплексного лечения**

Показатель, единицы измерения	Среднее значение до лечения, M±m	Через 1 мес. после приема, M±m	P
Уровень общего холестерина, ммол/л	7,15±3,20	5,3±0,7	p<0,05
Уровень триглицеридов, ммол/л	2,03±1,02	1,37±0,8	p<0,05
ЛПНП, ммол/л	3,09±1,85	2,6±0,5	p<0,05
ЛПВП, ммол/л	1,04±0,7	1,37±0,3	p<0,05

Уровень компенсации углеводного обмена варьировал от хорошо компенсированного (HbA<sub>1c</sub> – до целевого уровня <7%) у 84% больных от общего числа, до некомпенсированного (HbA<sub>1c</sub> – >12%) у 16% пациентов. Концентрация HbA<sub>1c</sub> составила в среднем 9,50±0,45% (p<0,05).

Считаем, что короткие каротиноиды – мощные антиоксиданты, которые способствуют уменьшению оксидатного стресса и ишемии сетчатки, имеющих место при СД. Это, в свою очередь, улучшает функциональное состояние пигментного эпителия сетчатки и положительно влияет на его способность синтезировать факторы ангиогенеза.

**Выводы**

1. При отсутствии тяжелых фиброваскулярных изменений сетчатки на момент начала комплексного лечения ДРП применение коротких каротиноидов позволяет в 99% случаев предупредить развитие тяжелой потери зрения от пролиферативного процесса.

2. Короткие каротиноиды при пероральном приеме связываются в крови преимущественно с липопротеидами низкой плотности и приводят к значительным изменениям в системе транспорта и межклеточного обмена липидов крови, что сопровождается достоверным снижением уровня общего холестерина.

3. При ДРП под влиянием коротких каротиноидов отмечено снижение выраженности микроангиопатий, уменьшение интенсивности перекисного окисления белков на фоне значительного усиления антиокислительной активности крови, нормализация показателей липидного обмена и VEGF, и PEDF факторов.

4. Полученные данные указывают на целесообразность включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных СД с ДРП для поддержания зрительных функций.



5. Тронько Н.Д. Государственная программа «Сахарный диабет» / Н.Д. Тронько, Б.Н. Маньковский // Лікування та діагностика. – 1999. – № 1. – С. 58–59.
6. Цисельский Ю.В. Биохимия глазных осложнений сахарного диабета / Ю.В. Цисельский // Офтальмологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 11–16.
7. Жабоедов Г.Д. Новое в диагностике и лечении диабетической оптической нейропатии / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, М.В. Сидорова // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1–2. – С. 92–97.
8. Сомов Е.Е. Краткое руководство по обследованию и лечению больных с синдромом «сухого глаза» / Е.Е. Сомов. – СПб., 2003. – 32 с.
9. Добрица Я.В. Эффективность лаферона в комплексном лечении диабетической ретинопатии : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / Я.В. Добрица. – Х., 2004. – 202 с.
- ability due to disease of the vision of the Ukrainian population in the years 1990–2002]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 3, 23–27. [in Russian].
4. Kryzhanovskaya, T. V. (2005) Invalidnost' vsledstvie oftal'mologicheskikh oslozhenij sakharnogo diabeta v Ukraine [Disability due to ophthalmic complications of diabetes in Ukraine]. *Suchasni aspekty sudynno-endokrynnykh zakhvoriuvan organu zoru*; Proceedings of the 2nd International Conference, (p. 72). Kyiv. [in Russian].
5. Tron'ko, N. D. & Man'kovskij, B. N. (1999) Gosudarstvennaya programma «Sakharnyj diabet» [The state program «Diabetes»]. *Likuvannia ta diahnostyka*, 1, 58–59. [in Russian].
6. Cisel'skij, Yu. V. (2004) Biokhimiya glaznykh oslozhenij sakharnogo diabeta [Biochemistry of ocular complications of diabetes]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 3, 11–16. [in Russian].
7. Zhaboedov, H. D., Scripnic, R. L., & Sidorova, M. V. (2002) No-voe v diagnostike i lechenii diabeticheskoy opticheskoy nejropatii [New in the diagnosis and treatment of diabetic optic neuropathy]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 1–2, 92–97. [in Russian].
8. Somov, Ye. Ye. (2003). *Kratkoye rukovodstvo po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s sindromom «sukhogo glaza»* [Quick Guide to testing and treatment for patients with the syndrome of «dry eye»]. Saint Petersburg. [in Russian].
9. Dobrica, Ya. V. (2004) *E'ffektivnost' laferona v kompleksnom lechenii diabeticheskoy retinopatii* (Dis ...kand. med. nauk). [Laferon efficiency in treatment of diabetic retinopathy. (Dr. med. sci. diss.]. Khar'kov. [in Russian].

#### References

1. Azanabayev, M. T., & Orenburkina, O. I. (2005) Primenenie preparatov «Berlition» i «Memoplant» v lechenii diabeticheskoy retinopatii [Usage of «Berlition» and «Memoplant» in the treatment of diabetic retinopathy]. *Russkij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*, 6(4), 169–172. [in Russian].
2. Dedov, I. I., Shestakova, M. A., & Milen'kaya, T. M. (2003) *Sakharnyj diabet [Diabetes]*. Moscow: Meditsina. [in Russian].
3. Kryzhanovskaya, T. V. (2003) Invalidnost' vsledstvie patologii organa zreniya u naseleniya Ukrainy v 1990–2002 godakh [Dis-

#### Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.  
Михальчик С.В., аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: mihalchik@inbox.ru.

Поступила в редакцию 02.10.2014 г.