

Отечественным ученым принадлежит приоритет открытия способности карнозина улучшать функции хрусталика и тем самым предотвращать его возрастное помутнение (Boldyrev et al., 1987; Формазюк и соавт., 1992). Инициировал эти исследования профессор Л.М. Броуде (также являвшийся представителем научной школы В.С. Гулевича), обративший внимание на наличие карнозина в тканях глаза птиц, которые, как правило, не подвержены катаракте. В это время (80-е гг.) профессор Броуде уже отошел от экспериментальной работы, но живо интересовался развитием "карнозиновой проблемы".

В письме профессору Э.С. Аветисову, бывшему в тот период директором Института глазных болезней им. Гельмгольца, он писал:

"Уважаемый Эдуард Сергеевич!

В примечании редактора к статье Отто Хоквина (O. Hockwin) "Помутнение хрусталика" (журнал "В мире науки", 1984, № 12, стр. 53) говорится, что исследования, проводимые в Вашем Институте, дают основание считать, что у больных старческой катарактой основным патогенетическим фактором является процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, что это может иметь значение и в процессе помутнения хрусталика другой этиологии.

В связи с этим представляется важным, чтобы не прошли незамеченными работы, проводившиеся с иными целями, но затрагивающие вопросы предупреждения накопления продуктов ПОЛ в животных тканях. Заранее прошу извинить меня, если буду говорить о вещах, Вам уже хорошо известных. Я имею в виду работы Е.А. Нейфаха (кажется из института хим-физики АН СССР) и работы А. А. Болдырева на кафедре биохимии животных биолого-почвенного ф-та МГУ. Евгений Александрович Нейфох в работе, изложенной на заседании Московского отделения биохимического общества 24 мая 1983 г. нашел, что природные дипептиды карнозин и его метильное производное анзерин - - участвуют в ферментативном восстановлении альфа-токоферилхинона в витамин Е в гомогенатов органов различных экспериментальных животных. Он высказал предположение, что эти дипептиды обеспечивают в животных тканях функционирование витамина Е как антиоксиданта, предохраняющего от образования продуктов ПОЛ. Не знаю, была ли где напечатана эта работа. Александр Александрович Болдырев с сотрудниками в статье "Защита карнозином транспорта Са²⁺ от повреждений, вызываемых перекисным окислением липидов" (Бюллетень экспериментальной биол. и мед., 1984, № 8, 186-188) на основании опытов, проведенных на фрагментах саркоплазматической сети скелетных мышц лягушки, приходит к выводу, что в основе защитного действия карнозина лежит его способность препятствовать накоплению продуктов ПОЛ.

К этому хочу добавить, что анзерин является нормальным химическим компонентом глаза петухов. Он выделен в кристаллическом виде Цуно (Tsuno S. et al., J. Biochem. Tokyo, 1963, 54, № 4, p. 363) с выходом 110 мг из 1 кг петушиных глаз. Фактическое его содержание несомненно должно быть значительно более высоким, т.к. растворимость его в воде очень велика. Надо также отметить, что в отличие от млекопитающих, в организме птиц вообще содержание анзерина значительно превосходит содержание карнозина.

L-Карнозин и L-анзерин имеют небольшие молекулярные веса (226 и 240 соотв.); они легко растворимы в воде, давая слабо щелочные на лакмус растворы, которые можно нейтрализовать разбавленной соляной кислотой или довести до любого желаемого рН, не опасаясь выпадения дипептидов в осадок. Можно предполагать, что они будут медленнее расщеляться в тканях, чем обычные дипептиды, т.к. содержат не встречающийся в белках остаток бета-аминокислоты (бета-аланина).

Не знаю, сочтете ли Вы сказанное достаточным основанием для испытания указанных

дипептидов для предупреждения развития катаракты, но считаю своим долгом Вам об этом написать. Во всяком случае, желаю Вам успехов в Вашей работе.

С уважением, д.б.н. профессор Броуде Л.М. "

Причиной помутнения хрусталика при старческой катаракте глаза человека и других млекопитающих действительно является активация свободнорадикальных реакций, приводящая к окислительной модификации липидов и белков тканей глаза. Наиболее сильно при этом страдают белки хрусталика — кристаллины, атака которых со стороны АФК приводит к их гликированию, образованию шиффовых оснований и перекрестным сшивкам. Развитие катаракты тесно связано со значительным сниженным в тканях глаза уровнем эндогенных антиоксидантов. В норме, они характеризуются достаточно высоким содержанием глутатиона, который обеспечивает там антиоксидантную функцию (Halliwell, Gutteridge, 1985)

При заболеваниях глаза, сопровождающихся повышенной генерацией АФК, в хрусталике уменьшается уровень глутатиона. Дупиным (1987) в нашей лаборатории было обнаружено, что карнозин участвует также в системе антиоксидантной защиты внутриглазной жидкости человека. Содержание обоих соединений в ходе развития катаракты в хрусталике глаза человека изменяется драматически. Содержание карнозина и глутатиона уменьшается в 7-10 раз (глутатиона: от 5-7 мМ — в здоровом хрусталике до 0,2-1,2 мМ- в случае зрелой катаракты; карнозина: от 16-30 мкМ до 0-4 мкМ соответственно (Табл. VI-4). Этот факт позже был подтвержден и другими авторами, одновременно было отмечено снижение содержания N-ацетилгистидина и N-ацетил-N'-метилгистидина при развитии катаракты глаза (Jay et al., 1990).

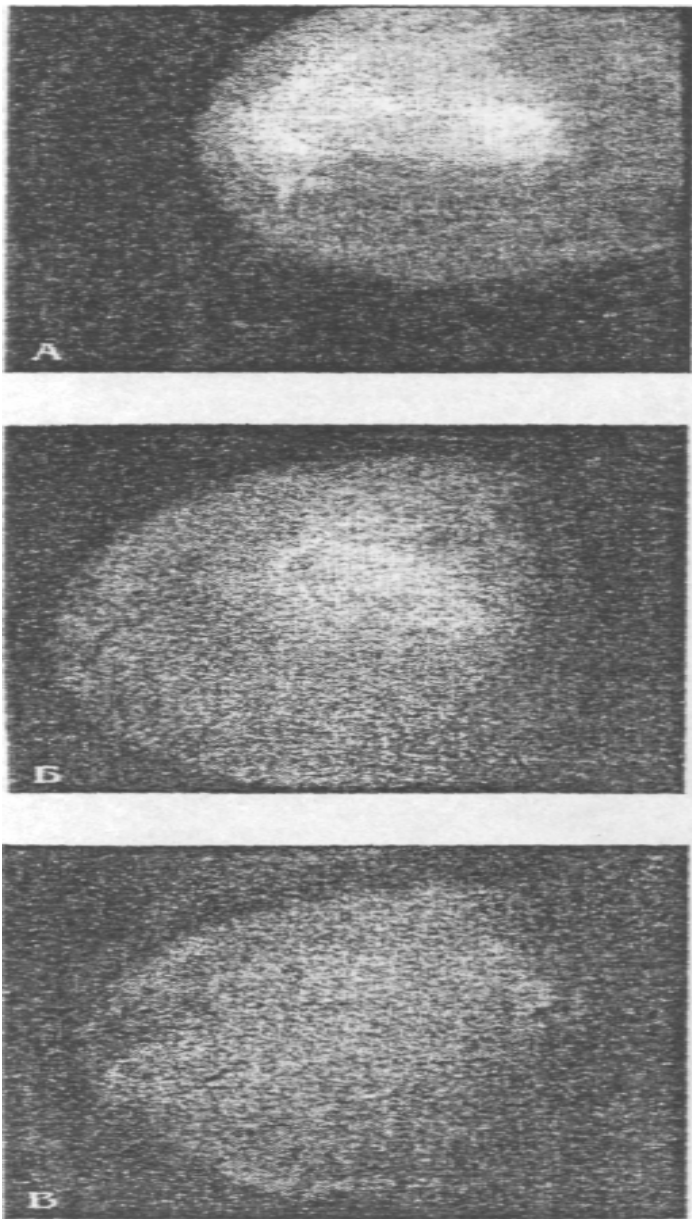
ТАБЛИЦА VI-4. Содержание карнозина (нмоль/г) и глутатиона (μмоль/г) в хрусталике человека на разных стадиях старческой катаракты

Стадия	Карнозин	Глутатион
Норма	24,4	6,5
Начальная стадия	8,0	5,0
Не полностью зрелая катаракта	12,0	4,1
Зреющая катаракта	7,5	0,9
Зрелая катаракта	2,0	0,7
Вполне зрелая катаракта	6,7	1,1

Дупиным и Формазюком было показано, что даже кратковременная инкубация хрусталика (в течение 1 ч) в присутствии карнозина обеспечивает его насыщение карнозином. Карнозин также поддерживает уровень глутатиона в хрусталике. В развитие предположения Л.М. Броуде нами совместно с А.Я. Буниным и М.А. Бабижаевым (Институт глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ) был исследован эффект карнозина при лечении собак с выраженной сенильной катарактой (Boldyrev et al., 1987). Этот эффект выражался в прояснении хрусталика глаза с изменением цвета от молочно-белого до серо-голубого, что свидетельствовало об уменьшении рассеивания света помутневшими частями хрусталика, а также о восстановлении прозрачности кортекса (Рис. VI-6)

Рис. VI-6. Влияние карнозина на состояние хрусталика собак со старческой катарактой (Boldyrev et al., 1987).

А — контроль, Б — через 30 дней лечения карнозином, В — через 120 дней лечения карнозином. Видно, что в ходе лечения плотность пораженного участка хрусталика уменьшается



Дальнейшие эксперименты показали, что противокатарактальным эффектом обладает не только карнозин, но и его декарбоксилированное производное карцинин (Деев, Бабижаев, 1997). Эти эффекты давали основание для использования карнозина в терапии и профилактике глазных заболеваний (Boldyrev et al., 1987* Babizhaev et al., 1994). Документы для Фармкомитета были подготовлены благодаря инициативе В.Е. Формазюка (Институт физико-химической медицины МЗ РФ). Клинические испытания препарата были проведены профессором Ю.Ф. Майчуком в Институте глазных болезней им. Гельмгольца в Москве и группой медиков Ханты-Мансийского медицинского территориального объединения под руководством В.Д. Вильгельма и С.А. Поница. Использование карнозина в виде глазных капель при лечении катаракты у человека при-

водило к подавлению патологического процесса и просветлению оптических сред глаза. В 1995 г. препарат получил положительную оценку Фармкомитета РФ. В заключение этой истории надо сказать, что Л.М. Броуде был одним из первых пациентов, на себе испытывших благоприятное действие карнозина на зрение.

В 1996 г. было получено разрешение на клиническое применение противовоспалительных глазных капель "СЕВИТИН*" (название образовано от слов "СЕверин", "ВИТа", "карноЗИН") на основе высокоочищенного карнозина, получаемого по нашей технологии (Лыскова и др., 1990) из говяжьего мяса на Санкт-Петербургском заводе медицинских препаратов (в настоящее время — это АО "Самсон" во главе с директором О.В. Чайкой). В изготовлении первой отечественной лекарственной формы карнозина принимали активное участие заслуженный деятель науки профессор С.Е. Манойлов и заведующая научно-производственной лабораторией "Самсона" В.И. Семенова, а в апробации ее — заведующий специализированным отделением Института глазных болезней им. Гельмгольца доктор мед. наук профессор Ю.Ф. Майчук. В настоящее время эту лекарственную форму начинает производить ООО «Медтехника» (Казань).

Одним из первых специализированных учреждений, начавших систематическое применение карнозина в своей практике, явилась московская глазная клиника "Новый взгляд" (Главный врач В.В. Куренков). В клинике проводятся операции на ткани глаза с использованием современных лазерных технологий. Частым осложнением при таком оперативном вмешательстве является появление флера (помутнения) роговицы, обычно предотвращаемое применением дексаметазона. Однако все увеличивающееся количество пациентов демонстрируют непереносимость кортикостероидов, которые к тому же при длительном воздействии имеют побочные эффекты — стероидная катаракта, глаукома. Кроме того, уменьшение флера роговицы наблюдается обычно не у всех, а только у 50% пациентов. Применение карнозина в клинике "Новый взгляд" (29 глаз) по сравнению с дексаметазоном (лекарственная форма Максидекс, 33 глаза) или с контролем (применение физиологического раствора, 73 глаза) продемонстрировало эффективное предохранение роговицы от помутнения этим отечественным препаратом. Одновременно карнозин на 1,5-3 часа ускорял заживление раневой поверхности оперируемого глаза.

Неожиданным, хотя и вполне оправданным, явилось применение этой лекарственной формы для лечения трофических язв, развившихся на почве хронической венозной недостаточности. Опыт такого лечения, накопленный в отделении хирургии сосудов (Заведующий отделением В.И. Жариков) Нижегородской специализированной кардиохирургической клиники, включает к настоящему времени уже более 60 больных. Лечение язв карнозином (осуществляемое на фоне санации) приводило к 2-3 кратному ускорению времени их заживления.

Эффективные дозы. И чистота используемых препаратов карнозина, и способы их введения у разных исследователей существенно отличаются. Демонстративен диапазон терапевтически эффективных доз карнозина: от 15 мг на 15-дневный курс инъекций — в работах харьковских исследователей (0,2-1,0 мг в день) до 3 г препарата для ежедневного перорального приема при 30-45-дневном курсе противоопухолевой терапии японскими медиками. В отличие от довоенных работ наших медиков и биологов, японские исследователи использовали более высокие дозы этого дипептида: для предотвращения гибели от анафилактического шока морских свинок им внутривенно вводили даже 200 мг карнозина на 1 кг массы животного (Nagai, 1976). Таким образом, терапевтические дозы карнозина различаются более чем на порядки величин. Возможно, карнозин наиболее эффективен именно при подкожном или внутривенном введении, так как в плазме крови человека присутствует активная карнозиназа. С другой стороны, могут быть различия и в чистоте самой субстанции.