

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРНОЗИНА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА*

Федорова Татьяна Николаевна, Багыева Гульбахар Ходжаевна, Степанова Мария Сергеевна,
Добротворская Ирина Сергеевна, Иванова-Смоленская Ирина Анатольевна, Полевая Елена
Валерьевна, Болдырев Александр Александрович, Иллариошкин Сергей Николаевич

Научный центр неврологии РАМН,
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, e-mail: TNF51@bk.ru

Реферат. Показано, что введение в схему лечения препарата антиоксидантного действия севитина (в дополнение к традиционной терапии) при болезни Паркинсона существенно улучшает клиническое состояние пациентов и значительно повышает эндогенный антиоксидантный статус. Выявленные нейропротекторные свойства севитина позволяют рекомендовать его в качестве дополнительного средства лечения при болезни Паркинсона и, возможно, других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом.

Ключевые слова: окислительный стресс, нейропротекция, болезнь Паркинсона, карнозин (севитин).

ПАРКИНСОН АВЫРУЫН Д•ВАЛАУДА
КАРНОЗИННЫ• Н•ТИ•ЛЕЛЕГЕ

Федорова Татьяна Николаевна, Багыева Гульбахар
Ходжаевна, Степанова Мария Сергеевна, Добротворская
Ирина Сергеевна, Иванова-Смоленская Ирина
Анатольевна, Полевая Елена Валерьевна, Болдырев
Александр Александрович,
Иллариошкин Сергей Николаевич

РМФАНе• неврология ф•нни уз•ге, 125367, г. Москва,
Волоколамский шоссе, 80, e-mail: TNF51@bk.com

Паркинсон авыруын д•валау схемасына антиоксидант т•эсирле севитин препаратын кертүне• (традицион терапияг• өст•м• буларак) авыруларны• клиник х•лен сизелерлек яхшыртуу һ•м эндоген антиоксидант статусын күт•рүе күрс•тел•. Севитинны• нейропротектор үзлекл•ре аны Паркинсон авыруын д•валауда өст•м• чара буларак т•къдим ит•рг• мөмкинлек бир•. •леге препаратны шулай ук оксидлаштыргыч стресс күз•телг•н башка нейродегенератив авыруларны д•валаганда да кулланырга мөмкин.

Төп төшенч•л•р: оксидлаштыргыч стресс, нейропротекция, Паркинсон авыруы, карнозин (севитин).

* В статье описаны результаты применения биологически активной пищевой добавки «Севитин», содержащей природный нейропептид карнозин (дипептид, состоящий из аминокислот β-аланина и L-гистидина, получаемый из мясного экстракта). Юридического основания для запрета применения севитина и опубликования результатов лечения им больных с их согласия по Российскому законодательству нет. Задачи, поставленные в исследовании, выполнены путем использования современных научных методов, поэтому редакция журнала приняла решение опубликовать данное сообщение.

CARNOSINE EFFECTIVENESS
IN PARKINSON'S DISEASE

Tatjana N.Fedorova, Gulbakhar Kh.Bagyeva, Maria S.
Stepanova, Irina S. Dobrotvorskaya, Irina A. Ivanova-
Smolenskaya, Elena V.Polevaya, Alexander A.Boldyrev,
Sergei N.Illarioshkin

Research centre of neurology of the Russian medical academy,
125367, Moscow, Volokolamsky highway, 80,
e-mail: TNF51@bk.ru

It was shown that introduction of Sevitine, a medicine of antioxidative action, into the treatment regimen of Parkinson's disease patients in addition to the traditional therapy substantively improves clinical condition of patients and significantly increases endogenous antioxidative status in them. The reduced neuroprotective properties of Sevitine make it possible to recommend it as an additional means of Parkinson's disease treatment and, probably, for the treatment of some other neurodegenerative disorders which are accompanied by oxidative stress in order to increase the effectiveness of the treatment.

Key words: oxidative stress, neuroprotection, Parkinson's disease, carnosine (sevitine).

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное заболевание, вызванное прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга и нарушением функции базальных ганглиев, протекающее с постепенным развитием атрофии коры больших полушарий [11]. Классическими проявлениями заболевания являются тремор покоя, ригидность, брадикинезия и постуральные нарушения. Инициация патологического процесса в области nigrostriарных нейронов связана с нарушениями функционирования комплекса I митохондриальной дыхательной цепи, высвобождением из связи с ферритином ионов железа, катализирующих перекисные процессы, деструкцией клеточных мембран и накоплением факторов инициации [15].

В результате активации окислительного метаболизма дофамина и других нейротрансмиттеров генерируются свободнорадикальные соединения, усугубляющие процессы NMDA-опосредованной нейротоксичности и истощающие систему эндогенной антиоксидантной защиты [12]. На сегодняшний день дефекты митохондриальной ДНК, усиление апоптозного каскада и хронический окислительный стресс рассматриваются как основные патологические процессы, приводящие к прогрессирующей и необратимой гибели пораженных нейронов [4, 17]. Поскольку избирательная гибель нигральных дофамин-продуцирующих клеток у больных БП приводит к дегенерации нигростриарного пути и снижению уровня дофамина в полосатом теле на 65–80% и более [11], ключевую роль в терапии заболевания играет назначение препаратов *леводопы* – биологического предшественника дофамина. Нередко такая терапия дополняется применением агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов ферментов метаболизма дофамина и других препаратов, устраняющих нейротрансмиттерный дисбаланс в полосатом теле и других отделах ЦНС [7]. По мере прогрессирования заболевания выявляется большое число осложнений, многие из которых являются следствием проводимого лечения [3]. Леводопа и ее метаболиты могут (во всяком случае в экспериментальных условиях) усиливать состояние окислительного стресса и усугублять развитие процессов апоптоза в нейронах ЦНС. Это наблюдение соответствует данным литературы, свидетельствующим об истощении системы антиоксидантной защиты при БП. Уже на ранних стадиях развития заболевания отмечается снижение активности эритроцитарной Cu/Zn-супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы [8]. В этих условиях представляется целесообразным введение в схему комплексного лечения БП препаратов, обладающих антиоксидантным и нейропротекторным действием.

Карнозин (β -аланил-L-гистидин) — природный дипептид, который содержится в больших количествах в возбудимых тканях позвоночных животных и человека, где он вовлекается в различные физиологические процессы [1]. Он обладает широким спектром биологического действия: в условиях окислительного стресса вызывает нейтрализацию гидроперекисей липидов, образуемых при индукции ПОЛ ионами Fe^{2+} , защищает ДНК и белки от окисления,

предотвращает гибель нейронов по пути как некроза, так и апоптоза [9]. Одним из объектов защитного действия карнозина может быть СОД. Показано, что карнозин способен защищать данный фермент от окислительного повреждения как *in vitro* [14], так и *in vivo* [5].

Наши экспериментальные исследования на модели паркинсонизма, вызываемого введением МФТП (N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) мышам линии SAMP (Senescence Accelerated Mice), характеризующимся ускоренным старением, показали, что карнозин может рассматриваться как эффективный природный протектор организма в условиях окислительного стресса [10]. Так, карнозин препятствовал накоплению гидроперекисей липидов и карбониллов белков, происходящему в мозге под воздействием МФТП, нормализовал активность ферментов, обеспечивающих поддержание ионного и кислородного гомеостаза мозга, уменьшал выраженность неврологической симптоматики, развивающейся при индукции паркинсонизма. Эти факты указывали на целесообразность применения карнозина в качестве препарата, предупреждающего развитие нейродегенеративных изменений у человека в условиях окислительного повреждения мозга.

Целью настоящей работы являлась оценка действия карнозина на клинические и нейрохимические проявления болезни Паркинсона.

В исследование вошли 36 больных с дрожательно-ригидной и дрожательной формами БП (женщин — 16, мужчин — 20) в возрасте от 46 до 68 лет (средний возраст — $53,7 \pm 15,2$ года). Средний возраст пациентов на начало заболевания составлял $46,0 \pm 14,7$ года. Заболевание длилось до одного года у 2 пациентов, от 2 до 5 лет — у 21, от 6 до 16 лет — у 13. Обязательным условием включения больных в исследование было их информированное согласие. Больных лечили леводопасодержащими препаратами (*мадопар*, *наком*), агонистами дофаминовых рецепторов (*проноран*, *мирапекс*) и *амантадинами*, дозы которых подбирались индивидуально в зависимости от их состояния и тяжести клинической симптоматики.

Неврологический статус оценивали в баллах по стандартной международной унифицированной рейтинговой шкале оценки тяжести паркинсонизма — UPDRS. Использовали стандартную шкалу Хён—Яра в модификации

Линдвала. В соответствии с указанной функциональной шкалой распределение обследованных по стадиям болезни было следующим: стадия 1 была у одного больного, 1,5 — у 6, 2 — у 19, 2,5 — у 9, 3 — у одного. В исследование не вошли пациенты, имевшие в анамнезе хронические системные заболевания, дисциркуляторную энцефалопатию III стадии, декомпенсированную артериальную гипертонию, сахарный диабет 1 и 2-го типов, онкологические заболевания.

Все больные были подразделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, длительности заболевания и выраженности неврологических симптомов. В группу 1 входили 16 пациентов, получавших базисную терапию. При поступлении в стационар им оказывался только стандартный объем специализированной помощи (коррекция дозировок и форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, проведение курсов баланс-тренинга на стабилметрической платформе, специализированной лечебной физкультуры и т.д.). В группе 2 было 20 пациентов, получавших базисную терапию в сочетании с карнозином.

Общая продолжительность лечения составляла 30 дней. Обследование больных проводилось до начала лечения (1-й визит) и через 30 дней (2-й визит) после начала терапии — либо только базисной, либо базисной в сочетании с карнозином. Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста (42,0±6,7 года).

В качестве источника карнозина использовали таблетированную биологически активную пищевую добавку севитин («Медтехника», Россия). Каждая таблетка, содержащая 0,25 г карнозина, была покрыта кислотоустойчивой оболочкой. Суммарная суточная доза севитина составляла 1,5 г (по 2 таблетки 3 раза в день).

У пациентов с БП до и после лечения, а также у группы контроля оценивали следующие биохимические параметры: активность МАО Б, определяемую в тромбоцитах с использованием бензиламина в качестве субстрата [13]; активность Cu/Zn-СОД, которую измеряли в эритроцитах по скорости восстановления нитросинего тетразолиевого в присутствии смеси ксантин/ксантиноксидаза [16]; Fe²⁺-индуцируемое окисление фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности, выделенной из плазмы крови пациентов, — так называемый хемилюминесцентный тест (ХЛ-тест) [6].

Из ХЛ кривой, измеряемой на хемилюминометре LKB-1251 (Швеция), находили уровень гидроперекисей липидов (в отн. ед.), резистентность к окислению (определяемую как лаг-период до возгорания ХЛ, с), скорость окисления (угол наклона кривой возгорания ХЛ), а также суммарную окисляемость липопротеинов (отн. ед.).

Статистическую обработку данных производили с использованием программы Statistica 5.0; достоверность получаемых различий оценивали по непараметрическим критериям Вилкоксона, Крускала—Уоллиса и Данна. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Таблица 1
Динамика неврологического статуса пациентов на фоне лечения (по шкале UPDRS)

Группы больных	Суммарный балл по шкале UPDRS		Улучшение суммарного балла
	до лечения	после лечения	
1-я	40,8±14,6	32,5±12,0 p=0,05	20,4
2-я	37,3±15,0	24,9±8,1 p=0,01	33,2* p=0,02

* Различия значимы по сравнению с данными группы пациентов, не получавших севитин.

В общей выборке обследованных больных средняя выраженность неврологической симптоматики по шкале UPDRS исходно составляла в среднем 39 баллов (40,8±14,6 в группе 1 и 37,3±15,0 в группе 2). Через 30 дней лечения в обеих группах произошло достоверное уменьшение выраженности неврологической симптоматики (табл. 1). В группе 1 (базисная терапия) на фоне оптимизации схемы противопаркинсонического лечения и проведения специализированных реабилитационных мероприятий зарегистрировано уменьшение выраженности клинической симптоматики на 20,3% — конечный суммарный балл по шкале UPDRS составил 32,5±12,0 (p=0,05). В группе 2 у больных, получавших севитин в дополнение к базисной терапии, симптоматика к окончанию курса лечения уменьшилась на 33,2% — конечный суммарный балл по шкале UPDRS составил 24,9±8,1 (p=0,01). Различие между группами больных было статистически значимо (p=0,02). Таким образом, введение севитина в схему лечения способствовало усилению позитивной клинической динамики, достигнутой на фоне базовой противопаркинсонической терапии.

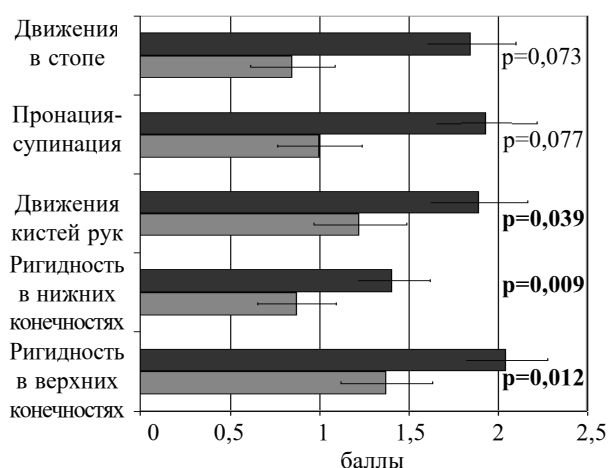


Рис. 1. Динамика отдельных клинических симптомов на фоне лечения. Условные обозначения: серые столбики — 1-я группа; темные — 2-я; p указывает значимость различий по отношению к группе больных, не получавших севитин (достоверные различия выделены жирным шрифтом).

В результате лечения у больных обеих групп отмечалось улучшение двигательной активности; оно было более выражено у пациентов, получавших севитин (соответственно на 24,4% и 32,0%). Достигнутое улучшение проявлялось также в уменьшении одного из наиболее значимых клинических признаков паркинсонизма — гипокинезии, выявляемой тестами «пронация-супинация», «движения в стопе», «движение кистей рук» (рис. 1). У пациентов обеих групп наблюдалось снижение других клинических проявлений паркинсонизма — ригидности (выявляемой в верхних и нижних конечностях) и тремора, причем применение севитина способствовало более выраженному улучшению моторных функций. В то же время по тесту «проба с постукиванием пальцев» улучшение имело место у пациентов обеих групп в одинаковой степени.

Субъективная оценка эффективности лечения, определяемая по тесту «повседневная активность», также выявила некоторое преимущество лечения, включавшего севитин, по сравнению с традиционным (соответственно на 30% и 16%), что в совокупности приводило к улучшению самообслуживания пациентов. Севитин хорошо переносился больными, побочные эффекты отсутствовали.

Для характеристики окислительного статуса пациентов проводились измерения активности MAO Б, СОД и окисляемости липопротеинов плазмы крови, индуцированной ионами двухвалентного железа. Фермент MAO Б имеет непосредственное отношение к обмену биогенных

аминов: он относится к индуцибельным ферментам, и его активация обычно сопровождается приемом ДОФА-содержащих препаратов. Стойкое возрастание активности MAO Б является одним из факторов окислительного стресса. Измерение уровня СОД широко используется для оценки антиоксидантного статуса клеток и тканей. Fe²⁺-индуцированная ХЛ часто используется как интегральный параметр, характеризующий устойчивость тканей к окислительному стрессу (ХЛ-тест).

Таблица 2

Влияние лечения на активность MAO Б и СОД у пациентов с БП

Группы больных	MAO Б (нмоль бензил-амин/мг белка)	СОД (ед/мг гемоглобина)
До лечения	49,8±3,0	3,0±0,1
1-я	58,9±4,2	2,7±0,07
2-я	57,1±3,5*	3,4±0,1**

* Достоверность различий по сравнению с нормой, ** достоверность различий до и после лечения. То же в табл. 3.

Активность MAO Б. В табл. 2 представлена динамика активности MAO Б в тромбоцитах и Cu/Zn-СОД в эритроцитах пациентов с БП до и после лечения. Видно, что базисная терапия приводит к некоторому (на 10%) повышению активности MAO Б, и добавление севитина этого параметра не изменяет. Поскольку вызываемый ДОФА-содержащими препаратами рост активности MAO Б выявляется на фоне улучшения неврологической симптоматики, можно заключить, что в этих пределах активность MAO Б продолжает контролироваться антиоксидантной системой организма.

Активность Zn/Cu-СОД. Через 30 дней лечения активность СОД у пациентов, находившихся на базисной терапии, несколько снижалась, хотя и не статистически значимо (табл. 2). Напротив, при приеме севитина на фоне базисного лечения отмечалось достоверное (p=0,035) повышение активности СОД относительно величин, измеренных до начала лечения.

Важность СОД как ключевого антиоксидантного фермента для успешности лекарственной терапии БП подчеркивается тем обстоятельством, что при сопоставлении активации СОД со снижением неврологической симптоматики между этими параметрами была выявлена отчетливая положительная корреляция (r=0,52). Это указывает на важность СОД для успешной лекарственной терапии и одновременно показывает, что этот фермент является одной из

точек приложения севитина при его действии в организме. Полученные результаты соответствуют описанному ранее феномену защиты СОД карнозином в условиях гипобарической гипоксии *in vivo* (рис. 2) [5].

значительно увеличивал и лаг-период окисления, почти возвращая к норме резистентность к ионам двухвалентного железа, провоцирующим окислительные повреждения. Скорость окислительных повреждений липопротеинов в

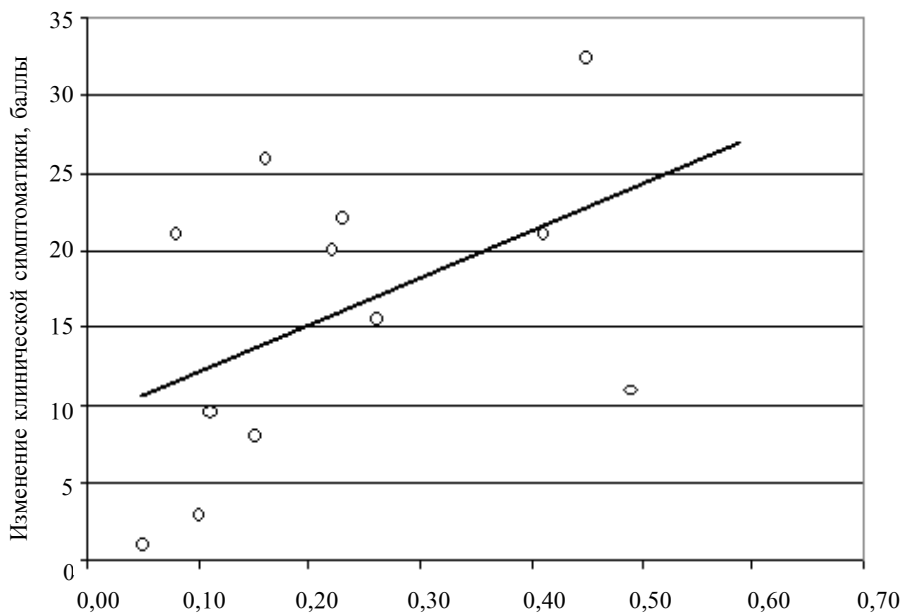


Рис. 2. Изменение активности СОД (ед/мг гемоглобина).

В литературе имеются противоречивые данные об изменении активности СОД при БП. Одни авторы [8] отмечают снижение активности СОД, другие [18] — ее повышение по отношению к активности, характерной для здоровых лиц. Сопоставление результатов лечения паркинсонизма у пациентов с исходно различным уровнем СОД показало, что успех лечения в случае пониженной активности СОД всегда сопровождается ее повышением [2]. Анализ наших данных также свидетельствовал, что терапия, повышающая активность СОД, оказалась при БП более эффективной.

ХЛ тест. Измерение Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции продемонстрировало (табл. 3), что липопротеины в плазме крови больных БП имеют такой же уровень липоперекисей, что и в плазме крови доноров, и эта величина не изменяется при базисной терапии, хотя и несколько (недостаточно) снижается при использовании севитина. Резистентность к индуцированному окислению липопротеинов при БП оказалась существенно пониженной (по отношению к клинической норме), и базисная терапия не оказывала на нее существенного влияния. Введение в протокол лечения севитина

Таблица 3
Динамика параметров Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции липопротеинов в плазме крови на фоне лечения

Группы больных	Параметры Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции			
	гидро-перекиси, отн. ед.	лаг-период, с	суммарная окисляемость, отн. ед.	Скорость, отн. ед.
Норма	111±6	78,0±4,3	923±100	2,18±0,42
До лечения	107±25	42,4±15* p=0,05	1076±215	2,75±0,42* p=0,02
1-я	114±30	43,9±11,0* p=0,05	1124±186	2,72±0,56* p=0,02
2-я	94±18	61,4±16,0** p=0,015	1025±134	2,29±0,45** p=0,001

крови пациентов, получавших севитин, также существенно понижалась. Таким образом, действие карнозина *in vivo* не ограничено защитой СОД, а может распространяться и на другие системы антиоксидантной защиты организма, увеличивая его устойчивость к окислительному стрессу.

Результаты нашей работы свидетельствуют о клинической эффективности севитина, приме-

няемого в сочетании с базисной терапией у пациентов с БП. Улучшение клинической симптоматики выявляется в этом случае без дальнейшего роста активности МАО Б, вызываемого базисной терапией, и на фоне значительного улучшения антиоксидантного статуса организма. Нейропротекторное действие препарата объясняется высокой биологической активностью входящей в его состав субстанции (карнозина). На основании полученных результатов можно сделать заключение о целесообразности введения севитина в схемы лечения БП, по крайней мере тех ее форм, которые были предметом исследования в настоящей работе. Включение севитина в терапию данного заболевания позволяет снизить токсические эффекты базовой терапии и способствует повышению эффективности лечения. Возможно, что севитин может оказаться перспективным соединением и при лечении других нейродегенеративных заболеваний, течение которых сопровождается развитием окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. — М.: Изд. Московского университета «Диалог», 1999 — 362 с.
2. Витрещак, Т.В. Лазерная фотомодификация крови при болезни Паркинсона / Т.В. Витрещак, В.В. Полещук, С.Л. Михайлов и др. // Вопросы биол. мед. фарм. химии. — 2003. — № 2. — С. 33—38.
3. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. — М.: МЕДпресс, 1999 — 416 с.
4. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. — М.: Янус-К, 2003. — 248 с.
5. Стволинский, С.Л. Защита Cu, Zn-СОД карнозином при нарушениях окислительного метаболизма в мозге *in vivo* / С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова, М.О. Юнева, А.А. Болдырев // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2003. — Т.36. — № 8. — С. 151—154.
6. Федорова Т.Н. Применение хемилюминесцентного анализа для сравнительной оценки антиоксидантной

активности некоторых фармакологических препаратов // Журн. эксп. клин. фарм. — 2003. — Т. 66, № 3. — С. 56—58.

7. Шток, В.Н. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток, Н.В. Федорова. — М.: МЕДпресс-информ, 2002 — С. 87 —125.

8. Abraham, S. Erythrocyte antioxidant enzymes in Parkinson's disease / S. Abraham, C.C. Soundararajan, S. Vivekanandhan, M. Behari // Indian J. Med. Res. — 2005. — Vol. 121. — P. 111—115.

9. Boldyrev A. Carnosine and oxidative stress in cells and tissues. — NovaPubl., N.-Y., USA, 2007 — 297 с.

10. Boldyrev A.A. Chemical intervention in senescence-accelerated mice metabolism for modeling neurodegenerative diseases: an overview / A.A. Boldyrev, T.N. Fedorova, S.L. Stvolinsky, C. Borras, J. Sastre, J. Vina [Nomura Y., Ed.]. — Elsevier, 2004. — P. 109—115.

11. Forno L.S. Neuropathology of Parkinson's disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 1996. — Vol. 55. — P. 259—272.

12. Jenner, P. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease / P. Jenner, C.W. Olanow // Neurology. — 1996. — Vol. 47 (suppl. 3). — P. S161—S170.

13. Gallant, S. Effect of carnosine on rats under experimental brain ischemia / S. Gallant, M. Kukley, S. Stvolinsky et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 191. — P. 85—99.

14. Kang, J.H. Protective effects of carnosine, homocarnosine and anserine against peroxy radical-mediated Cu,Zn-superoxide dismutase modification / J.H. Kang, K.S. Kim, S.Y. Choi et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — Vol. 1570. — P. 89—96.

15. Mann, V.M. Complex I, iron and ferritin in substantia nigra Parkinson's disease / V.M. Mann, J.M. Cooper, S.E. Daniel et al. // Ann. Neurol. — 1994. — Vol. 36. — P. 876—881.

16. Misra, H.P. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // Biochemistry. — 1972. — Vol. 247. — P. 3170—3175.

17. Schulz, J.B. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J.B. Schulz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // Eur. J. Biochem. — 2000. — Vol. 267. — P. 4904—4911.

18. Serra, J.A. Parkinson's disease is associated with oxidative stress: comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinson's, Alzheimer's and vascular dementia patients / J.A. Serra, R.O. Dominguez, E.S. De Lustig et al. // J. Neural Transm. — 2001. — Vol. 108, № 10. — P. 1135—1148.

Поступила 26.02.08.

