

Жизнь без катаракты: профилактика вместо операции



Ученые Международного томографического центра СО РАН проверяют оптимистичную гипотезу профилактики и лечения катаракты, сообщается в статье на сайте [Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН](#).

Актуальным направлением современной медицины является борьба с последствиями старения, хотя логичнее было бы признать старость болезнью и лечить само старение, а также работать над профилактикой его последствий. Но это – задачи медицины будущего. А пока в ряду «популярных» последствий старения, на борьбу с которыми направлены усилия врачей и ученых, – сахарный диабет 2 типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные и онкологические болезни, «почетное» место занимают офтальмологические патологии.

Ученые из [Международного томографического центра СО РАН](#) (Новосибирск) уже несколько лет работают над изучением механизмов развития катаракты – офтальмологического заболевания, которым страдает более половины людей старше 65 лет во всем мире, и которое является основной причиной слепоты. Конечная цель ученых – понять механизмы развития этого заболевания, научиться диагностировать его на ранних стадиях и разработать альтернативное оперативному вмешательству профилактическое лечение.

Руководитель группы протеомики и метаболомики лаборатории магнитных исследований МТЦ СО РАН, д.х.н. **Юрий Павлович Центалович** рассказал о том, как умная и высокоэффективная природная система защиты оберегает хрусталик глаза от внешних повреждений, почему в процессе жизни человека эта защита ломается, и как работы по изучению катаракты помогают ученым придумать, как продлить здоровье глаз.

На процесс старения существуют как минимум две точки зрения. Одна заключается в том, что старение – это неизбежный, запрограммированный природой процесс, итогом которого является смерть. Другая точка зрения состоит в том, что старение – это болезнь, и если разобраться в ее механизмах, то можно очень серьезно продлить человеку жизнь и улучшить ее качество.



Юрий Павлович Центалович – д.х.н., руководитель группы протеомики и метаболомики лаборатории магнитных исследований МТЦ СО РАН.

Мне ближе первая точка зрения. Поэтому я вижу главную задачу современной медицины в создании максимально комфортного уровня жизни для пожилых людей, а это подразумевает профилактику и лечение связанных со старостью болезней, в том числе катаракты.

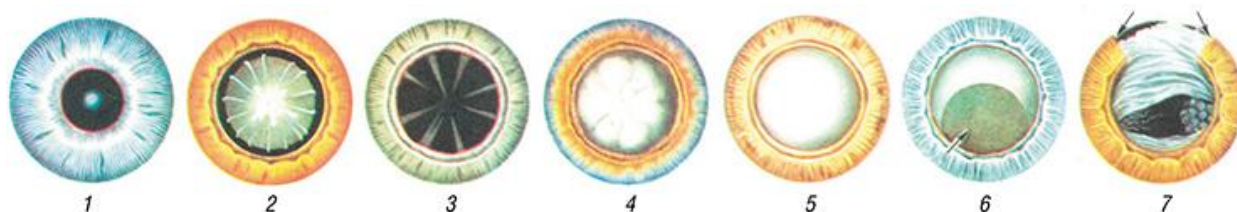
Еще век назад человек в среднем жил 40—50 лет: войны и эпидемии сильно мешали дожить до глубокой старости. Сейчас даже 70-летний возраст – еще не повод думать о смерти. Но именно на этот период жизни выпадает большое количество различных заболеваний, о которых вам расскажет любой пожилой человек. Чем дольше человек живет, тем больше вероятность развития болезней, характерных для пожилого возраста.

Возрастные заболевания занимают основную позицию в медицинской системе. Люди старше 65 лет потребляют в три с половиной раза больший объем медицинского обслуживания, чем люди в возрасте от 19 до 64 лет. В свою очередь, люди старше 84 лет потребляют в два с половиной раза больше медицинского обслуживания, чем люди в возрасте от 65 до 69 лет. Расходы на медицину в последний год жизни человека часто бывают чрезвычайно высокими.

Человечество научилось справляться с микробными заболеваниями, эффективно борется с вирусными, а с теми, что развиваются после 60—65 лет – не умеет, хотя именно эти заболевания имеют большое социальное значение. Одно дело, когда тебе 70 лет, а ты ходишь на лыжах и катаешься на коньках, и совсем другое, – когда ты плохо видишь, плохо ходишь. Это две совсем разные старости.

В нашей лаборатории мы исследуем биохимические и фотохимические процессы, которые ответственны за развитие социально значимых заболеваний, в первую очередь офтальмологических, а именно – катаракты. Катаракта, или помутнение хрусталика, развивается более чем у половины людей старше 65 лет и становится самой частой

причиной снижения и потери зрения – 47% всех офтальмологических болезней. Это заболевание настолько распространено, что его нередко рассматривают как неизбежное проявление старения.



Формы катаракты. 1. *Передняя полярная катаракта: в центре зрачка видно ограниченное помутнение серого цвета.* 2. *Слоистая (зонулярная) катаракта: в центре расширенного зрачка дисковидное помутнение хрусталика.* 3. *Начальная возрастная катаракта: помутнения в виде стрел, идущих от экваториальной области к центру.* 4. *Незрелая возрастная катаракта: частичное помутнение хрусталика.* 5. *Зрелая возрастная катаракта: помутнение всех слоёв хрусталика.* 6. *Морганиева катаракта: опущение ядра хрусталика вниз (указано стрелкой).* 7. *Вторичная катаракта: в области зрачка видна плотная плёнка с просветом в центре; границы дефекта радужки указаны стрелками.* *Источник: Большая медицинская энциклопедия, Главный редактор Б. В. Петровский издание третье, онлайн версия.*

Когда изменения хрусталика уже заметны клинически, это, как правило, соответствует необратимой стадии заболевания, то есть, терапевтическое вмешательство уже малоэффективно. Выделяют четыре стадии развития катаракты в зависимости от степени помутнения хрусталика, и существуют препараты на основе антиоксидантов, которые могут замедлить развитие заболевания, хотя и не остановить его. Это, например, «капли Скулачева» (Визомитин) и препараты природного происхождения на основе черники. Но лекарств для предотвращения развития катаракты или восстановления прозрачности хрусталика в настоящее время нет, в том числе потому что слишком мало известно о механизмах ее развития. На поздних стадиях болезни единственный эффективный способ лечения – замена хрусталика хирургическим путем (60% офтальмологических операций проводятся по поводу различных форм помутнения хрусталика). Мы же хотим, досконально изучив механизмы развития заболевания, разработать новые методы диагностики, профилактики и лечения катаракты.

Природные механизмы защиты от катаракты – как работают и как ломаются

Хрусталик – одна из самых прозрачных тканей человеческого тела, его задача – фокусировать свет на сетчатке глаза. Абсолютная прозрачность хрусталика достигается благодаря тому, что он состоит из фиброзных клеток, утративших клеточные органеллы и заполненных водой и белками кристаллинами. Если бы хрусталик состоял из «нормальных» клеток с ядром, рибосомами и другими органеллами, размеры которых превышают размер длин волн видимого света, он бы не был прозрачным. Белковый состав хрусталика обеспечивает его пластичность и возможность аккомодации – под действием глазных мышц хрусталик становится более плоским либо более выпуклым, тем самым меняя фокусное расстояние оптической системы глаза и обеспечивая возможность хорошо видеть на разных расстояниях.

Возможные осложнения после замены хрусталика глаза. В некоторых случаях после операции может повыситься внутриглазное давление и развиваться глаукома, состояние, которое характеризуется атрофией зрительного нерва. Может потребоваться дополнительное лечение – от глазных капель до лазерной хирургии. Иногда происходит смещение интраокулярной линзы, что требует дополнительного хирургического вмешательства. Могут возникнуть и другие осложнения, например, разрыв или

помутнение задней капсулы хрусталика, которая удерживает искусственный хрусталик на месте. Еще одно серьезное осложнение – эндофтальмит, распространенное воспаление тканей полости глаза, которое может даже привести к потере зрения. Частота этого осложнения составляет 1 случай на 1000 операций и чаще отмечается у людей с ослабленной иммунной системой в сочетании с сахарным диабетом.

По данным зарубежной литературы примерно у 3 % пациентов после замены хрусталика случается отслойка сетчатки – чаще всего это люди с удлинненным глазным яблоком, что бывает при близорукости. Однако некоторые офтальмологи находят такую связь спорной, так как близорукость сама по себе считается фактором риска отслойки сетчатки.

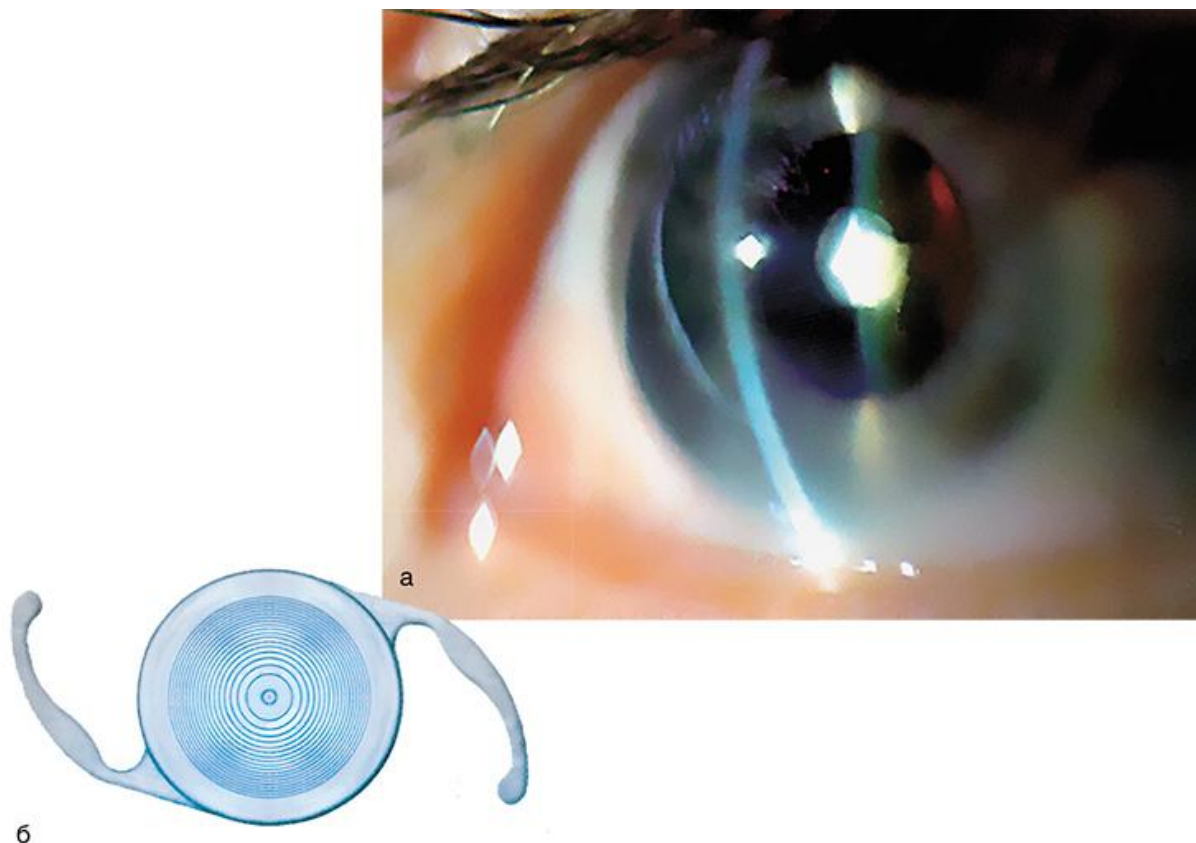


Рис. а – глаз, пораженный передней прямой катарактой; Рис. б – бифокальная интраокулярная линза, разработанная в [Институте автоматики и электрометрии СО РАН](#) (Новосибирск).

Если Вы после операции заметили появление перед глазами вспышек света или потемнения полей зрения, следует сразу обратиться к врачу

К сожалению, белки, находящиеся в центральной части хрусталика, в течение жизни не обновляются, при том, что на них действует много разных вредных факторов. В первую очередь, это ультрафиолетовое излучение солнца: ультрафиолет запускает фотохимические реакции, нарушающие структуру белков хрусталика. Однако существуют механизмы защиты хрусталика от вредных факторов среды, индуцирующих окислительный стресс.

Первый уровень защиты представляют кинуренины, продукты метаболизма триптофана, которые играют роль ультрафиолетовых фильтров. Эти молекулы поглощают большую часть света ультрафиолетового диапазона и переводят его в тепло, то есть избавляются от него без вреда для окружающих тканей.

В совместной работе ученых МТЦ, НИОХ и ИЦиГ СО РАН впервые удалось экспериментально обнаружить в небелковых экстрактах из катарактальных хрусталиков

глаза человека дезаминированный гликозид гидроксикинурина (ОНСКАГ) – карбоксикетоалкена.

Это ключевое активное соединение, приводящее к необратимым модификациям белков хрусталика и развитию катаракты. Тем самым авторы подтвердили одну из возможных схем модификаций белков хрусталика с участием кинуриновых УФ-фильтров, которая приводит к развитию катаракты.

Обнаружение ОНСКАГ позволило экспериментально показать важность антиоксиданта глутатиона (GSH), который связывает активные УФ-фильтры и предохраняет белки хрусталика от необратимых изменений. От концентрации GSH внутри хрусталика зависит качество защиты.

Ультрафиолетовые (УФ) фильтры переводят свет в тепло с выходом 99%, но остается 1% случаев, когда они не спасают – и тогда за дело берутся антиоксиданты. Основные антиоксиданты хрусталика – аскорбиновая кислота и глутатион. Как известно, аскорбиновая кислота в организме человека и других приматов не вырабатывается, а поступает извне. Ее содержание в глазах примерно в 100—200 раз выше, чем в крови, что говорит о том, что аскорбат в первую очередь нужен именно этому органу.

Аскорбат встает на защиту хрусталика в тот момент, когда молекула, поглотившая квант света, переходит в реакционное триплетное состояние и вступает в реакцию с белками хрусталика: «отбирает» электрон у какой-либо аминокислоты. Тогда на этом месте образуется радикал, который будет участвовать в дальнейших химических реакциях, что может привести к *пост-трансляционной модификации* белка хрусталика. В результате именно этого процесса белки хрусталика желтеют – это один из главных признаков катаракты. Аскорбат способен тушить триплетные состояния, предотвращая образование радикалов белковых молекул. Если аскорбат не справился, и радикал все-таки образовался, то в «игру» включается второй антиоксидант – глутатион, который умеет восстанавливать радикалы до исходного состояния:

Вот такая многостадийная система защиты хрусталика глаза работает в нашем организме, и работает хорошо, правда, до поры до времени.

Кинурины, способные со стопроцентной эффективностью защищать хрусталик глаза от ультрафиолета, термически не совсем стабильны. При температуре 37 °С в течение недели кинурин может разложиться. Происходит процесс дезаминирования, когда из молекулы удаляется аминогруппа и образуется карбоксикетоалкен – соединение с двойной связью, которое легко и быстро ковалентно присоединяется к белкам хрусталика. Белку «становится плохо», ведь теперь светопоглощающий элемент «сидит» прямо на нем. Это одна из распространенных модификаций белков хрусталика и один из путей развития катаракты. То есть, УФ-фильтры могут не только помогать, но и в определенных условиях вредить глазу. Впрочем, пока защита глаза работает эффективно, до этого дело не доходит: глутатион, встречая карбоксикетоалкен, быстро прицепляется к его двойной связи, не давая соединению «сесть» на белок

Возрастная катаракта характеризуется процессами окисления и пост-трансляционных модификаций кристаллинов – белков хрусталика. Вызванные окислительным стрессом модификации накапливаются с возрастом и приводят к окрашиванию, агрегации белков, возникновению многочисленных перекрестных связей и потере растворимости. Окрашивание пептидных цепей и возникновение перекрестных связей говорит о том, что модификации белков обусловлены их реакциями с небольшими молекулами.



Молекула, поглотившая квант света, может переходить в реакционное триплетное состояние, вступать в реакцию с белками хрусталика и «отбирать» электрон у какой-либо аминокислоты, то есть, окислять ее. M^{Ox} – окисленный метионин, W^{Ox} – окисленный триптофан).

В течение многих лет причиной развития катаракты считался процесс накопления модификаций белков из-за не всегда корректно срабатывающей защиты. Потерявшие свои структурные свойства и растворимость в воде белки образуют агрегаты, которые выпадают в осадок. Размеры этих агрегатов становятся такими большими, что они уже рассеивают свет. В результате хрусталик мутнеет.

Но эта гипотеза не объясняет двух вещей. Во-первых, почему, если модификации достаточно эффективно накапливаются у всех людей, у одних катаракта развивается к 40 годам, а другие и в 70 прекрасно видят (хрусталик, конечно, теряет гибкость, но не мутнеет). Во-вторых, исследования показывают серьезные различия белкового состава хрусталиков молодых и пожилых людей, но даже в измененном, «постаревшем» состоянии белки могут оставаться водорастворимыми.

Профилактика катаракты – «подкормить» эпителий хрусталика глаза

Любая биологическая ткань состоит из макромолекул – белков и нуклеиновых кислот, а также воды и множества малых молекул, составляющих *метаболом* – это и продукты метаболических реакций, и факторы, влияющие на скорость химических реакций, и «строительный материал». В принципе, метаболомный состав любой ткани более-менее постоянен. Но в случае развития патологий в нем могут происходить характерные изменения. Одно из важных направлений развития *метабономики* – профилирование тканей для поиска биомаркеров различных заболеваний. В лаборатории протеомики и метабономики МТЦ СО РАН мы исследовали метаболомный состав (всех продуктов метаболизма) «молодых» хрусталиков, «пожилых» и хрусталиков с катарактой.

Ранняя диагностика – принципиальный момент для лечения онкологических заболеваний. Мы развиваем этот подход, пытаюсь с высокой точностью регистрировать как можно большее количество метаболитов в разных тканях человека, чтобы потом можно было сравнивать эти данные у здоровых и больных. Например, мы планируем применять этот подход в исследованиях рака молочной железы: сравнивая состав крови здоровых и больных, будем искать биомаркеры, которые появляются при развитии заболевания. Эту работу мы делаем совместно с Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институтом физиологии и фундаментальной медицины и Городской клинической больницей № 1

Синтез соединений, необходимых для защиты хрусталика от окислительного стресса, осуществляется в метаболически активных клетках эпителия, которые располагаются тонким слоем на передней стенке хрусталика. Именно в этих клетках происходит синтез глутатиона, кинуренинов, основного осмолита клеток хрусталика – мио-инозитола, позволяющего ему поддерживать необходимое осмотическое давление. Затем эти вещества проникают во внутренние зоны хрусталика.

Оказалось, что концентрация защитных соединений в «молодых» и «пожилых» нормальных хрусталиках различается несущественно, но в катарактальных хрусталиках она ниже нормы в несколько раз. После того, как мы в 2015 г. получили эти данные, мы

предположили, что помутнение хрусталика вызывает вовсе не долговременное накопление модифицированных белков, а деградация эпителиального слоя, которая приводит к нарушению баланса между действием повреждающих факторов и защитными мерами, которые эпителиальные клетки до этого обеспечивали. Происходит лавинообразное накопление последствий окислительного стресса и модификаций белков.

Гистологически в хрусталике различают капсулу, субкапсулярный эпителий и вещество хрусталика. Капсула представляет собой тонкую замкнутую со всех сторон оболочку, обволакивающую хрусталик. Несмотря на то, что она представляет собой единую структуру, принято говорить о передней и задней капсуле. Под передней капсулой, непосредственно к ней примыкая, располагается однослойный эпителий, который простирается до экватора хрусталика, где его клетки принимают вытянутую форму. Задняя капсула эпителия не имеет

Мы полагаем, что для эффективной профилактики катаракты надо искать не способ вернуть белки хрусталика в исходное состояние (по-видимому, это просто невозможно), а способ восстановить, «подкормить» эпителиальный слой. Теперь эту гипотезу нужно проверять. Над идеей профилактики катаракты в мире работает не одна группа ученых, рассматривая самые разные гипотезы, в том числе о влиянии внешних факторов, таких как УФ-облучение и окислительный стресс на эпителиальные клетки хрусталика.

В более ранних работах мы исследовали весь хрусталик. Сейчас мы хотим исследовать состав непосредственно эпителиального слоя на разных стадиях развития катаракты. В рамках этого проекта мы сотрудничаем с офтальмологическими организациями Новосибирска: образцы эпителиального слоя получаем из Новосибирской областной больницы, МНТК «Микрохирургия глаза», тесно работаем с д.м.н. А.Ж. Фурсовой и д.м.н. И.А. Исаковым.

Наша задача – классифицировать эпителий в соответствии со стадией заболевания, проследить в нем изменения метаболомного состава. Необходимо понять, насколько стадия развития катаракты связана с нарушением функционирования эпителия хрусталика, и таким образом подтвердить или опровергнуть нашу гипотезу.

Исследовать механизмы развития заболеваний, в том числе катаракты, можно не только изучая проявления патологии в организме человека, но и на моделях лабораторных животных. При этом важно, чтобы изучаемая система органов и логика развития заболевания модельного животного были максимально сходны с человеческими. Одна из моделей для изучения катаракты – уникальная линия преждевременно стареющих крыс OXYS, выведенных в Институте цитологии и генетики СО РАН. Эта линия поддерживается уже более 50 лет благодаря ее «хранителю» – Колосовой Наталии Гориславовне, д.б.н., заведующей сектором молекулярных механизмов старения ИЦиГ СО РАН.

На крысах OXYS мы проводили наши первые работы, связанные с исследованием катаракты, отработали методики, получили первые экспериментальные данные по УФ-фильтрам в хрусталиках глаз животных и по метаболомному составу хрусталика. Мы приступили к работе с человеческими хрусталиками уже основываясь на полученных знаниях и опыте.

Преимущество работы с животными в том, что можно просто и надежно отделить эффекты, обусловленные возрастными изменениями, от тех, что обусловлены образом жизни – последнее трудно сделать для человека. Другой вопрос, что одна из основных причин развития катаракты у человека – ультрафиолетовое излучение и снижение количества УФ-фильтров в хрусталике глаза. С крысами дело обстоит иначе, так как они сумеречные животные – для них поражение глаз ультрафиолетом не так актуально. Но другие факторы развития заболевания у крыс и людей совпадают

Мы изучаем не только метаболомный, но и протеомный состав хрусталика: какие белки входят в его состав, что с ними происходит при старении и при развитии катаракты, какие модификации в них накапливаются. Изучаем свойства ультрафиолетовых фильтров и тех молекул, которые образуются при их разрушении, т.к. продукты распада кинуренина переводят в тепло только 20% света, а 80% – в реакционные промежуточные вещества, которые могут вызывать повреждение хрусталика.

Активное вещество для солнцезащитного крема Когда мы совместно с коллегами-химиками из Лаборатории экологических исследований и хроматографического анализа НИОХ СО РАН вели работу по изучению состава кинурениновых УФ-фильтров хрусталика глаза человека и животных, у нас возникло отвлечение от основной задачи. Это была идея создания солнцезащитных веществ на основе природных ультрафиолетовых фильтров – кинуренинов – в сочетании с нитроксильными радикалами, выполняющими функцию антиоксидантов. Идея была реализована в лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН.

В процессе исследований мы были поражены тем, как работают ультрафиолетовые фильтры хрусталика. В обычных солнцезащитных кремах после того, как молекула поглощает квант света, она либо флуоресцирует (выпускает квант света), либо переходит в триплетное состояние, либо в ней происходят химические изменения: разрывы, перестройки. Мы подумали, что природные ультрафиолетовые фильтры будут лучше тех, что используются в промышленности. Они эффективны практически в 100% случаев, когда они «сбрасывают» энергию в тепло; гарантированно нетоксичны, у них низкая степень фоторазложения – а большинство молекул, которые используются в качестве поглотителя света в кремах, под действием ультрафиолета начинают разлагаться.

Мы попытались создать вещество для защиты от солнца, соединив действие кинуренинов и нитроксильных радикалов, и получили хорошие результаты (например, мы получили квантовый выход фоторазложения менее 1%; время жизни триплетного состояния для исходных кинуренинов без нитроксильного радикала составляло десятки микросекунд, а мы сократили его до сотен наносекунд).

Но создавать такой солнцезащитный крем в производственных масштабах – дорогое удовольствие. Пока не будет разработан дешевый способ производства кинуренинов и гибридных соединений с нитроксильными радикалами на их основе, в массовое производство эту идею не внедрить

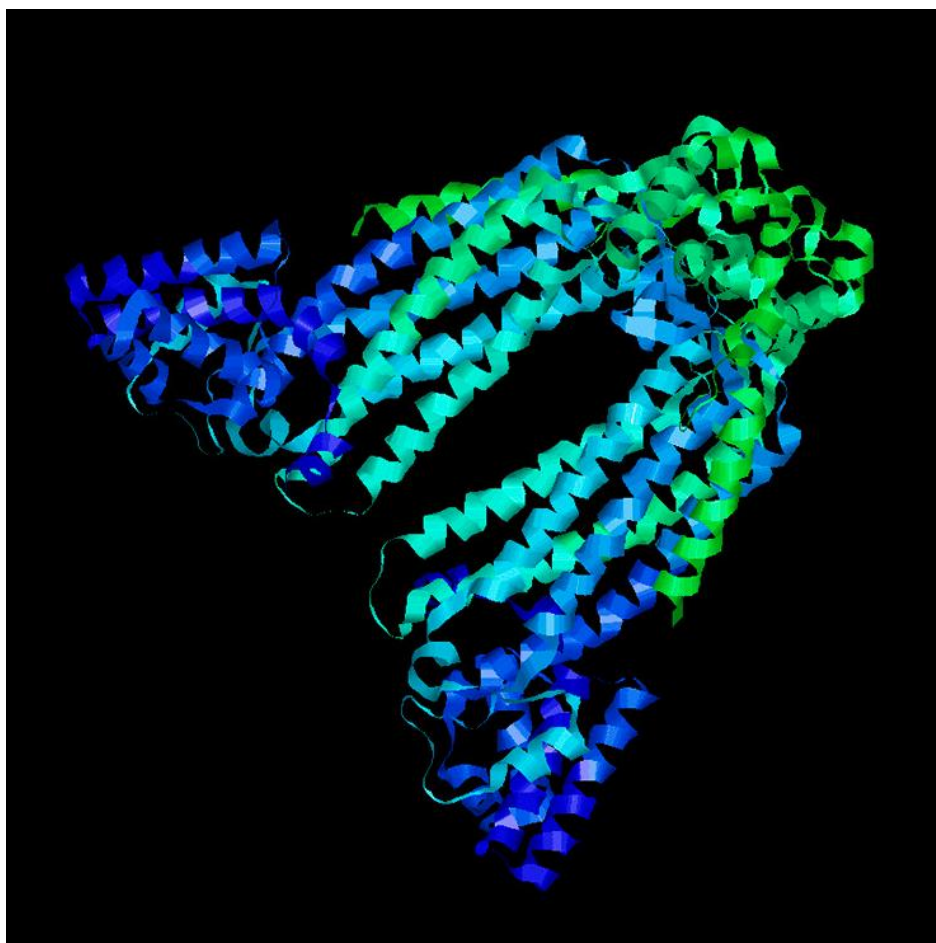
Большую часть задач мы решаем сочетанием различных современных методов и, таким образом, получаем наиболее полную картину того, что происходит в природе. Мы используем методы масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также имеем в своем распоряжении установки лазерного импульсного фотолиза и флуориметр с временным разрешением. Прекрасная техническая оснащенность лаборатории – это наше преимущество, которое позволяет нам не только проводить детальный анализ химического состава биологических тканей (методы ЯМР, хроматографии и масс-спектрометрии), но и исследовать механизмы фотохимических реакций, моделирующих реакции в живом хрусталике (лазерный фотолиз и флуориметрия).

Мы сами выбираем свою старость

Возможно, когда-нибудь наука научится определять, например, концентрацию антиоксидантов в хрусталике глаза, но пока таких способов нет, а если и появятся, то скорее всего будут непростыми, а значит и недешевыми. На сегодняшний день из доступных и простых способов профилактики катаракты можно посоветовать солнцезащитные очки. Так как самый опасный внешний фактор, влияющий на глаза – ультрафиолет, то очки нужно воспринимать не как аксессуар, а как средство защиты глаз,

ведь, чем старше человек становится, тем больше риск повреждения хрусталика из-за снижения количества и качества работы его ультрафиолетовых фильтров.

И еще один банальный способ профилактики – здоровый образ жизни. Исследования зависимости развития катаракты от физической активности, диеты, вредных привычек показали, что связь есть. Интересные результаты были получены по поводу алкоголя. Оказывается, меньше всего страдают от катаракты люди, которые употребляют небольшое количество алкоголя, а не те, что совсем его не употребляют. Конечно, развитие катаракты не может зависеть только от употребления алкоголя, здесь работают различные факторы. Доказано, что влияет в первую очередь старение организма вообще, пол (чаще катаракта развивается у женщин), немаловажную роль играет курение. Но определенно, здоровый образ жизни – лучшая профилактика многих возрастных заболеваний. И чем раньше придет это понимание, тем у человека больше шансов стареть комфортно.



Структура белка дельта-кристаллина утки. Рентгеноструктурный анализ, Wikimedia Commons, public domain.

Мы же продолжаем работу по изучению одного из самых сложных и хрупких органов человеческого организма – глаза, и механизмов всех возможных причин старения хрусталика. Сейчас наша основная задача – подтвердить или опровергнуть гипотезу о деградации эпителиального слоя, эта работа займет минимум два—три года. Если окажется, что действительно в основе развития катаракты лежит деградация эпителиальных клеток, то нужно постараться понять, какие именно метаболические пути нарушены, и можно ли их восстановить. Пока трудно сказать, каким может быть решение – разработка лекарственных средств для лечения эпителиальных клеток или пересадка здоровых донорских клеток.

Существуют и другие гипотезы механизмов развития катаракты – банальное накопление модификаций белков хрусталика (несмотря на все защиты) или обусловленное возрастом замедление транспорта метаболитов через хрусталик, что приводит к недостатку антиоксидантов и избытку окисленных продуктов. Недостаток этих гипотез – их пессимистичность: если процесс пошел, то остановить его практически невозможно, и единственное средство – хирургическое вмешательство. Гипотеза о дисфункции эпителиального слоя оставляет надежду на возможность терапевтического лечения ранних стадий катаракты.

Источники:

[Жизнь без катаракты: профилактика вместо операции](#) – Лекобоз (lekoboz.ru), Москва, 28 марта 2017.