

УДК: 577.12.617.7

© Волков

## **БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАРНОЗИНА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ (МИНИ-ОБЗОР)**

***О.А. Волков***

Российская медицинская академия последипломного образования, 123836,  
Москва, Баррикадная, д.2; факс: 254 98 05.

Со дня открытия карнозина в 1900 году по сегодняшний день было выявлено многообразие его биологических эффектов и их терапевтическое использование в медицине. В офтальмологии карнозин начали изучать и применять с середины 1980 года. Доказано эффективное использование карнозина при заболеваниях роговицы, связанных с метаболическими поражениями ее ткани, при старческой катаракте. Карнозин ускоряет реэпителизацию роговицы после фоторефракционной кератэктомии. В свете выявленных свойств карнозина целесообразно дальнейшее их исследование и применения в офтальмологии.

**Ключевые слова:** карнозин ( $\beta$ -аланил-L-гистидин), глазные капли 5% карнозина, офтальмология.

В середине 80-х годов при совместной работе сотрудников Московского НИИ ГБ им. Гельмгольца, кафедры биохимии МГУ, НИИ физико-химической медицины МЗ РФ были разработаны глазные капли 5% карнозина и проведены их экспериментальные исследования и клинические испытания. В последующем была доказана целесообразность использования этих капель при заболеваниях роговицы, связанных с метаболическими поражениями ее ткани [1].

Карнозин ( $\beta$ -аланил-L-гистидин) открыли русские ученые Гулевич В.С. и Амираджиби С. в 1900 году, в том же году установлена его структура [2]. Большой вклад в изучение биологических эффектов и возможностей применения карнозина в медицине внесли Северин С.Е., Болдырев А.А. и др. [3,4].

Карнозин широко распространен в тканях, особенно высокие концентрации обнаружены в мышцах и мозге, в последнем он содержится как в глиальных клетках, так и в нейронных путях зрительной и обонятельной систем, где локализован вместе с глутаматом [5-7]. Совместное присутствие карнозина с глутаматом в обонятельных сенсорных нейронах позволило предположить, что он может играть роль нейромодулятора в обонятельном процессе.

К настоящему времени установлены важные биологические функции карнозина (в частности, способность проявлять антиоксидантные свойства), направленные на подавление свободнорадикальных реакций и взаимодействие с активными формами кислорода. Карнозин может служить ловушкой пероксильных и гидроксильных радикалов, синглетного и супероксид-аниона кислорода, а также может нейтрализовать анион гипохлорита, образуя с ним стабильные хлораминовые комплексы [3].

Антиоксидантная активность карнозина продемонстрирована для самых разных биологических систем. Эта активность проявляется в его способности инактивировать активные формы кислорода, захватывать свободные радикалы и хелатировать прооксидантные металлы [8,9]. Антиоксидантная роль карнозина в возбудимых тканях весьма существенна.

С 1964 года появились работы, указывающие на защитное действие карнозина на ферменты, такие как дегидрогеназы, фосфоорилаза, АТФазы [3]. Было

продемонстрировано защитное действие карнозина на мембранные структуры митохондрий, саркоплазматического ретикулума, а позже – на нейроны и фибробласты [10].

Мембранопротекторное действие карнозина связано не только с антиоксидантной способностью молекулы [10]. Аналогичный защитный эффект карнозина на клеточные структуры был обнаружен и в условиях осмотического шока клеток, а также при росте клеточных культур [11]. Карнозин служит фактором, повышающим устойчивость к неблагоприятным условиям, и тем самым препятствует гибели клеток.

Впервые роль карнозина как эффективного биологического pH-буфера была выявлена Bate-Smith [12]. Эта идея в дальнейшем развита Скулачевым В. П., обосновавшим важность подвижного буфера протонов для активно гликолизирующих тканей. Абе Х. сделал расчет буферной емкости, обеспечиваемой карнозином и родственными ему дипептидами в мышечной ткани.

Среди функций, приписываемых карнозину, следует назвать свойства регулятора по крайней мере двух ферментов энергетического обмена – фосфорилаз *a* и *b* [4], а также свойства модулятора  $\text{Ca}^{2+}$ , проявляющиеся в скелетной и сердечной мышцах [13]. Известна способность карнозина образовывать хелатные комплексы с ионами двухвалентных металлов Cu, Co, Zn, Mn, в том числе и с двухвалентным железом [14]. Кроме того, карнозин ингибирует окисление аскорбиновой кислоты с участием Cu. Способность карнозина образовывать комплексы с ионами Cu, Fe, Co, Zn, Mn объясняет его функциональную роль регулировать концентрацию этих металлов в биологических жидкостях и тканях. Комплекс с Zn обладает способностью “тушить” супероксид-анион-радикал [15].

Карнозин индуцирует транскрипцию гена виментина и ряда других генов [16]. Виментин может участвовать в фагоцитозе, а подавление обоих этих параметров отмечено при старении купферовских клеток [17]. Это означает, что карнозин может также регулировать и фагоцитоз.

Карнозин оказывает цитотоксический эффект на опухолевые клетки в культуре в условиях, при которых эти клетки обычно выживают и пролиферируют [18]. Карнозин повышает устойчивость животных к воздействию ионизирующего облучения, гипобарической гипоксии и переохлаждения, снижая гибель животных и улучшая реабилитационный процесс [19,20].

Было замечено, что карнозин защищает белки от образования сшивок, индуцированных диоксиацетоном, глицеральдегидом и их фосфорилированными производными [21]. Исходя из этого, есть предположение, что карнозин может быть природным антигликозилирующим агентом. Это было подтверждено другими исследователями, которые показали, что присутствие данного дипептида может предотвращать опосредованное альдегидом или сахаром образование сшивок в белке и последующую инактивацию фермента. Карнозин защищает культуру эндотелиальных клеток мозга крысы от действия малонового диальдегида и ингибирует образование карбонильных групп белка, т. е. специфическую для старения белков и клеток модификацию [22,23].

Карнозин способен реагировать с анионом гипохлорита чем объясняют карнозиновую защиту белка от индуцированного гипохлоритом образования карбонильных групп и поперечных связей [23].

Терапевтическое применение карнозина в эксперименте и в клинике позволило охарактеризовать его как эффективный иммуномодулятор и противовоспалительный агент [24,25]. Наблюдавшиеся эффекты могли быть объяснены на основании присущих карнозину антиоксидантных, мембраностабилизирующих и pH-буферных свойств. Следует подчеркнуть, что карнозин нетоксичен и удобен для применения в клинической практике.

Карнозин оказался селективным ингибитором NO-зависимой активации гуанилатциклазы. В связи с этим возникает возможность использования карнозина

в качестве лечебного средства при таких патологических состояниях, как злокачественные новообразования, сепсис, септический шок, астма, мигрень, связанные с усилением активности внутриклеточной сигнальной системы: NO-растворимая гуанилатциклаза- cGMP [26].

Комплекс карнозина с Zn, известный под названием “Полапрецинк”, обладает мощным противоязвенным действием, эффективен против *Helicobacter pylori*, смягчает тяжесть повреждений слизистой желудка [27]. Данный препарат оказывает действие на метаболизм костной ткани, улучшает заживление ран, а также эффективен при гепатите и гепатопатии [28].

Карнозин обладает способностью восстанавливать сократительную активность сердца при длительной ишемии [29]. Возможно его использование для снижения артериального давления и защиты головного мозга от последствий ишемии – реперфузии.

Антиоксидантные свойства карнозина обеспечивают его успешное применение при лечении катаракты, поверхностных ожогах эпидермы, заживлении ран, т. е. при различных воспалительных процессах, протекающих на фоне повреждения клеточных мембран [3].

Действие карнозина на хрусталик глаза, пораженный старческой катарактой (развитие которой является прямым следствием образования поперечных сшивок между кристаллинами в условиях истощения антиоксидантной защиты), было первой демонстрацией репарирующего влияния карнозина на ткани животных и было использовано пациентами страдающих катарактой [30].

Доказано, что нарушение антиоксидантной системы защиты организма играет роль в патогенезе многих заболеваний глаз, включая инфекционную и метаболическую патологию роговицы, травмы роговицы, в том числе хирургическое вмешательство на ней. Важное место среди антиоксидантных средств занимает карнозин, как специфический гидрофильный антиоксидант. Глазные капли 5% карнозина ускоряют реэпителизацию роговицы после фоторефракционной кератэктомии. Орошение карнозином во время лазерного *in situ* кератомилеза уменьшает возможность возникновения послеоперационного краткосрочного отека роговицы [31].

В литературе карнозину приписывалось наличие самых разнообразных функций, включая роль pH-буфера, источника гистидина, хелатора ионов тяжелых металлов, нейротрансмиттера, ранозаживляющего агента, иммуностимулятора, антиоксиданта. Доказана также эффективность лечения карнозином различных заболеваний, в том числе глазных. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение биологических функций карнозина и поиск его новых лечебных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Майчук Ю.Ф., Формазюк В.Е, Сергиенко В.И. (1997) Вестн. офтальмол., **6**, 27-31.
2. Gulewitsch W.S., Amiradzibi S. (1900) Ber. Deutsch. Chem. Ges., **33**, 1902-1903.
3. Болдырев А.А. (1998) Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. МГУ, Москва.
4. Boldyrev A.A., Severin S.E. (1990) Adv. Enzyme Regul., **30**, 175-194.
5. Marchis S.D., Melcangi R.C. et al. (1997) Neurosci. Lett., **23**, 737-740.
6. Biffo S., Grillo M. et al. (1990) Neuroscience, **35**, 637-651.
7. Sassoe-Pognetto M., Cantino D. et al. (1993) Neuroreport, **5**, 7-10.
8. Decker E.A., Crum A.D. et al. (1992) J. Agric. Food. Chem., **40**, 756-759.
9. Aruoma O.I., Laughton M.J. et al. (1989) Biochem. J., **264**, 863-869.
10. Boldyrev A.A., Song R. et al. (1999) Neurosci., **94**, 571-577.
11. Мальцева В.В., Сеславина Л.С., Матвеева Н.К. (1990) Биол. науки, **6**, 148-153.

12. *Bate-Smith E.* (1938) *J. Physiol.*, **92**, 336-343.
13. *Lamont C., Miller D.J.* (1992) *J. Physiol.*, **454**, 421-434.
14. *Viola R.E., Hartzel C.R. et al.* (1979) *J. Inorg. Biochem.*, **10**, 293-307.
15. *Yoshikawa T., Naito Y. et al.* (1991) *Biochim. Biophys. Acta*, **115**, 15-20.
16. *Ikeda D., Wada S. et al.* (1999) *Cell Struct. Function*, **24**, 79-87.
17. *Sun W.B., Han B.L. et al.* (1998) *World J. Gastroenterol.*, **4**, 70-77.
18. *McFarland G.A., Holliday R.* (1999) *In Vitro Cell Devel. Biol. Animal*, **35**, 15-16.
19. *Наумова О.В., Гончаренко Е.Н., Деев Л.И.* (1992) *Биохимия*, **57**, 1373-1377.
20. *Коробов В.Н., Долиба Н.М., Телегус Я.В.* (1993) *Биохимия*, **58**, 740-744.
21. *Hipkiss A.R., Preston J.E. et al.* (1998) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **854**, 37-53.
22. *Stadtman E.R.* (1992) *Science*, **257**, 1220-1224.
23. *Hipriss A.R., Worthington V.C. et al.* (1997) *Biochim. Biophys. Acta*, **1380**, 46-54.
24. *Стволинский С.Л., Котлобай А.А., Болдырев А.А.* (1995) *Эксперим. клин. фармакол.*, **58(2)**, 66-74.
25. *Мжельская Т.И., Болдырев А.А.* (1997) *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, **33**, 688-698.
26. *Северина И.С., Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В.* (2000) *Биохимия*, **65**, 921-927.
27. *Cho C.H.* (1992) *Drug Developm. Res.*, **27**, 61-65.
28. *Yamaguchi M., Kishi S.* (1994) *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 522-526.
29. *Алабовский В.В., Болдырев А.А., Винокуров А.А.* (1999) *Бюлл. эксперим. биол. мед.*, **127**, 290-294.
30. *Ванг А., Ма Ч., Кси Ж. и др.* (2000) *Биохимия*, **65**, 1022-1024.
31. *Майчук Ю.Ф., Куренков В.В., Майчук Д.Ю. и др.* (2000) *Офтальмол. журнал*, **2**, 21-24.

Поступила: 26. 01. 2004

#### BIOLOGICAL ROLE OF CARNOSINE AND ITS USE IN OPHTHALMOLOGY (MINI-REVIEW)

*O.A. Volkov*

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Barrikadnaya ul., 2, Moscow, 123836  
Russia, fax: 254 98 05.

Carnosine ( $\beta$ -alanyl-L-histidine) exhibits various biological effects underlying its potential therapeutic use. In ophthalmology carnosine was effective in treatment of corneal metabolic diseases, senile cataract. It accelerated cornea reepithelization after photorefractive keratotomy.

**Key words:** carnosine ( $\beta$ -alanyl-L-histidine), eye drops 5% carnosine, ophthalmology.