

©Коллектив авторов

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ КАРНОЗИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

А.А. Девятов^{1,2*}, Т.Н. Федорова¹, С.Л. Стволинский¹, И.Н. Рыжков², Н.А. Ригер², В.А. Тутельян²

¹Научный центр неврологии,

125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; эл. почта: Sasha.92.jan@mail.ru

²Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

Одним из ключевых факторов повреждения ткани головного мозга при ишемии является окислительный стресс, что служит обоснованием для применения антиоксидантов в этих условиях. Исследовали нейропротекторное действие природного дипептида карнозина при его курсовом профилактическом приёме при экспериментальной фокальной ишемии с реперфузией головного мозга у крыс линии Wistar. Животные получали карнозин с рационом в суточной дозе 150 мг/кг в течение 7 дней перед 60 мин окклюзией среднемозговой артерии (СМА). Через 24 ч после начала ишемии у животных оценивали площадь очага некроза. В ткани мозга животных определяли содержание малонового диальдегида (МДА), карбонильных производных белков (КПБ), общую антиоксидантную активность (ОАА), общую активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), каталазы (КАТ), глутатионтрансферазы (ГТ), концентрацию изопростанов и цитокинов. Карнозин значительно уменьшал площадь некротического очага при ишемии, а также увеличивал ОАА и снижал уровень МДА и изопростанов в ткани мозга. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при профилактическом приёме в составе пищевого рациона в течение 7 дней до ишемии, вызванной окклюзией СМА у крыс, карнозин оказывает прямое нейропротекторное действие, сохраняет высокую антиоксидантную активность ткани мозга, снижает уровень маркеров окислительного повреждения (МДА и изопростанов), но не влияет на активность ферментов системы антиоксидантной защиты и продукцию цитокинов в ткани мозга.

Ключевые слова: фокальная ишемия; окислительный стресс; воспаление; нейропротекция; карнозин

DOI: 10.18097/PBMC20186404344

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт является второй причиной смерти в мире, уступая только ишемической болезни сердца [1]. Одним из ключевых молекулярных механизмов, приводящих к гибели нейронов при ишемии головного мозга, является окислительный стресс (ОС) [2]. В раннем периоде ишемии ОС в основном связан с нарушением работы дыхательной цепи митохондрий в ткани мозга, что приводит к избыточной продукции активных форм кислорода (АФК). В более позднем периоде ишемии развитие ОС связано с инфильтрацией в ишемизированную ткань лейкоцитарных клеток, продуцирующих супероксид-анион и пероксид водорода. Кроме того, интерлейкин-1 (IL-1), содержание которого повышается при ишемии в ткани мозга, активирует индуцибельную форму NO-синтазы, за счёт чего повышается продукция NO-радикала [3, 4]. Выраженность ОС может быть оценена путём измерения продуктов свободнорадикального повреждения различных молекул в клетке. Для белков такими продуктами окисления являются, в частности, карбонильные производные, для липидов – малоновый диальдегид (МДА). Кроме того, перспективными маркерами ОС считаются изопростаны – продукты неферментативного окисления арахидоновой кислоты [5]. Патогенетическая значимость ОС свидетельствует о целесообразности применения нейропротекторных препаратов антиоксидантного действия в условиях ишемии мозга. Между тем, в неврологической практике на данный момент

отсутствуют препараты антиоксидантного действия с клинически доказанным нейропротекторным эффектом [6], что обуславливает актуальность дальнейшего поиска соединений, обладающих нейропротекторным действием в условиях ишемии головного мозга. Перспективными нейропротекторами могут быть и антиоксиданты, входящие в пищевые продукты [7]. В настоящее время интерес исследователей вызывает антиоксидант карнозин – дипептид, состоящий из β-аланина и L-гистидина [8], – высокое содержание которого отмечено в говядине, свинине, мясе домашней птицы и рыбе [9]. Карнозин характеризуется полифункциональностью, включающей свойства pH-буфера, хелатора ионов металлов, тушителя свободнорадикальных соединений, иммуномодулятора и др. [10]. Это соединение применяется в качестве биологически активной добавки, в том числе спортсменами, а также используется как компонент “антивозрастной терапии” [11]. В ряде работ было показано нейропротекторное действие высоких доз карнозина при моделировании как глобальной, так и фокальной ишемии головного мозга с реперфузией и без неё [12]. В то же время остается малоизученным вопрос об эффективности карнозина в условиях временной фокальной ишемии головного мозга при его длительном профилактическом применении.

Целью данного исследования являлась характеристика нейропротекторного действия карнозина при его профилактическом приёме в составе пищевого рациона в течение 7 дней,

предшествующих 60 мин фокальной ишемии, с последующей 24 ч реперфузией головного мозга у крыс Wistar с оценкой биохимических механизмов его нейропротекторного действия.

МЕТОДИКА

Исследования проводились на базе Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии в условиях вивария, сертифицированного по стандарту GSP (good scientific practice).

Работу проводили на самцах крыс линии Wistar. Все процедуры эксперимента соответствовали требованиям международных правил гуманного отношения к животным, отраженных в санитарных правилах по отбору и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Животных содержали в помещении с режимом освещения 12 ч день/12 ч ночь при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Перед экспериментом крыс делили на три группы: ложнооперированные животные, с которыми проводились все хирургические манипуляции, кроме окклюзии средней мозговой артерии (СМА) ($n=12$, группа 1, ложнооперированный контроль); животные с ишемией ($n=24$, группа 2, контроль с ишемией); животные с ишемией, которые получали карнозин ($n=24$, группа 3, ишемия+карнозин). Крыс содержали на полусинтетическом рационе (состав аналогичен коммерческому рациону AIN-93M) из расчёта 20 г сухого корма на крысу в сутки. Животным группы 3 в течение 7 дней перед операцией в корм добавляли карнозин таким образом, чтобы средняя доза его потребления составляла 150 мг/кг в сутки. Воду крысы получали *ad libitum*. Масса крыс на момент операции составляла 300–330 г. Фокальную ишемию головного мозга моделировали с помощью часовой интралюминальной окклюзии СМА силиконовым филаментом [13].

Через 24 ч после операции животных декапитировали, извлекали и немедленно замораживали головной мозг для дальнейших исследований. У половины животных из групп 2 и 3 проводили морфологическое исследование очага некроза для оценки его площади. У другой половины животных из этих же групп, а также у всех ложнооперированных животных проводили

биохимические исследования в ткани мозга. Для подтверждения наличия очага некроза у животных 2 и 3 групп, из мозга на уровне гипофиза вырезали 0,5 мм срез, который окрашивали 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (описание метода представлено далее). Животные, у которых на срезе мозга не обнаруживали очаг некроза, были исключены из эксперимента.

Гомогенаты ишемизированного полушария мозга готовили в холодном Na-фосфатном буфере (0,1 М, pH 7,4) в соотношении 10 мл буфера на 1 г ткани мозга, при помощи гомогенизатора Поттера-Эльвейема (900 об/мин, 1 мин). Полученный гомогенат разделяли на несколько аликвот. Первую часть гомогената центрифугировали при 1000 g в течение 3 мин при 4°C . Полученный супернатант замораживали при -80°C и затем использовали для определения малонового диальдегида (МДА). Вторую часть гомогената центрифугировали при 12000 g в течение 15 мин при 4°C . Супернатант разделяли на несколько частей и замораживали при -80°C . Затем его использовали для определения активности ферментов системы антиоксидантной защиты, общей антиоксидантной способности ткани мозга, маркеров окислительного повреждения ткани: МДА и карбонильных производных белков, а также про- и противовоспалительных цитокинов.

Из эксперимента исключали животных, до операции демонстрировавших признаки заболеваний (хрип, жидкий стул, потеря веса, отказ от еды). Данные по исключению животных из эксперимента, их смертности, а также распределению на биохимические исследования и определение размера очага представлены в таблице 1.

В ткани мозга животных определяли содержание МДА, карбонильных производных белков (КПБ), общую антиоксидантную активность (ОАА) в тест-системе Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP), активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): общую активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), каталазы (КАТ), глутатионтрансферазы (ГТ) [13].

Содержание изопростанов определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора фирмы “Enzo Life Sciences” (Швейцария), в соответствии с инструкциями производителя.

Таблица 1. Исключение животных из эксперимента, смертность и распределение животных по экспериментальным группам

	Группа 1 (Ложнооперированный контроль)	Группа 2 (контроль с ишемией)	Группа 3 (Ишемия+карнозин)
Исключены до операции	3	0	1
Смерть во время/после операции	1	4	5
Отсутствие очага некроза	-	2	1
Количество животных, использованных для определения биохимических параметров в образцах мозга и плазмы крови	8	8	8
Количество животных для определения размера очага некроза	-	10	9
Всего	12	24	24

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРНОЗИНА ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

Содержание цитокинов определяли методом мультиплексного анализа, при помощи коммерческого набора фирмы “Bio-Rad Laboratories Inc.” (США), состоящего из базового набора, набора стандартов и комплектов для измерения цитокинов: интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-17A (IL-17A). Выбор данных интерлейкинов был обусловлен большим количеством исследований их динамики при инсульте, в том числе на животных моделях ишемии, а также наличием у них корреляции с размером очага некроза при инсульте [14-16].

Нейропротекторное действие карнозина оценивали по его влиянию на площадь ишемического очага. Для её оценки мозг разрезали на 7 фронтальных срезов толщиной в среднем 1,5 мм и окрашивали в 2% растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида в Na-фосфатном буфере (0,1 M, pH 7,4) при 37°C в течение 10 мин. Затем срезы сканировали с двух сторон с разрешением 600 dpi. Полученные изображения обрабатывали в программе ImageJ. Площадь некротического поражения, для учёта отёка мозга и индивидуальной вариабельности его размера, рассчитывали в процентах от контралатерального полушария.

Статистическую обработку данных осуществляли в программах Statistica 12 и Microsoft Excel 2007. Для выявления статистических различий между группами использовали тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Все данные представлены в формате $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 24 ч после начала ишемии в левом полушарии мозга животных формировался некротический очаг, составлявший на серии срезов $32 \pm 2\%$ от площади контралатерального полушария. Включение карнозина в состав рациона животных приводило к уменьшению площади некротического очага до $26 \pm 3\%$ (рисунок). Эти результаты согласуются с полученными ранее коллективом авторов данными на аналогичной модели [17]. Уменьшение площади некротического очага

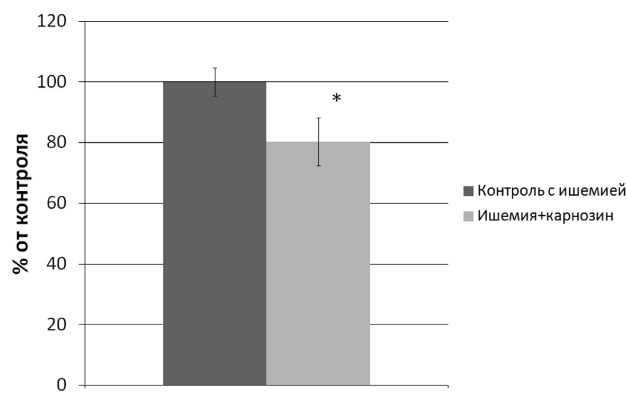


Рисунок. Влияние карнозина на площадь некротического очага на срезах мозга крыс при фокальной ишемии. Площадь некротического очага в мозге крыс с ишемией принята за 100%; * - значимое отличие от контроля с ишемией.

под действием карнозина указывает на эффективность его добавления в рацион в сравнительно небольшой дозе 150 мг/кг массы тела в условиях развития ишемического поражения мозга.

В ходе оценки биохимических показателей в ишемизированном полушарии – потенциальных мишеней действия карнозина, было обнаружено, что ишемия вызвала увеличение активности СОД в ткани мозга крыс на 30% по сравнению с ложнооперированными животными и не влияла на активность ГП, КАТ и ГТ. Включение карнозина в рацион не оказывало влияния на активность вышеперечисленных ферментов АОЗ в ткани мозга (табл. 2).

Увеличение активности СОД при ишемии согласуется с данными литературы [18] и трактуется как компенсаторный ответ на продукцию большого количества радикалов. В данной работе карнозин не влиял на активность СОД. В литературе имеются данные об увеличении экспрессии СОД в нейрональной культуре под действием карнозина [19], однако на моделях 2 ч фокальной ишемии и геморрагического инсульта изменения экспрессии ферментов регистрировали при приёме карнозина в более высоких дозах (от 500 мг/кг и выше) [20, 21].

Таблица 2. Влияние карнозина на показатели антиоксидантной защиты и окислительного повреждения при фокальной ишемии в мозге крыс

Измеряемые параметры	Ложнооперированный контроль	Контроль с ишемией	Ишемия+карнозин
ГП (мкмоль окисл NADPH/(мин*мг белка))	19,789 \pm 0,756	21,419 \pm 1,520	19,245 \pm 1,769
СОД (активность/(мин*мг белка))	3,238 \pm 0,217	4,207 \pm 0,138 ^a	3,823 \pm 0,252
КАТ (мкмоль/(мин*мг белка))	4,307 \pm 0,210	4,407 \pm 0,184	3,928 \pm 0,129
ГТ (нмоль/(мин*мг белка))	73,548 \pm 2,618	84,270 \pm 3,533	72,551 \pm 2,321
ОАА (мМ эквивалента Fe ²⁺)	7,540 \pm 0,310	5,547 \pm 0,155 ^a	8,573 \pm 0,200 ^b
МДА (нмоль/г ткани)	159,24 \pm 5,93	106,13 \pm 1,49 ^a	83,95 \pm 6,19 ^{a,b}
КПБ (нмоль/мг белка)	12,199 \pm 1,563	11,540 \pm 0,971	13,441 \pm 1,395
Изопростаны (пг/мг ткани)	192,25 \pm 18,34	176,49 \pm 14,77	104,92 \pm 8,11 ^{a,b}

Примечание: а - значимое отличие от ложнооперированного контроля; b - значимое отличие от контроля с ишемией.

При ишемии у крыс на 26% снижалась неферментативная ОАА в мозге по сравнению с ложнооперированными животными. У ишемизированных животных, получавших карнозин, ОАА ткани мозга увеличивалась на 54% по сравнению с животными, не получавшими карнозин. Снижение ОАА ткани мозга свидетельствует о развитии ОС. Повышение ОАА у крыс, получавших карнозин, может быть обусловлено снижением ОС и, соответственно, сохранением эндогенных антиоксидантов в ткани мозга, а также восстановлением их уровня в мозге самим карнозином, характеризующимся прямым антиоксидантным действием [22].

Уровень МДА в мозге при 24 ч фокальной ишемии снижался на 33% по сравнению с ложнооперированными животными. Снижение уровня МДА при ишемии может происходить в рамках компенсаторного ответа [13]. Карнозин при ишемии дополнительно снижал уровень МДА на 21% по сравнению с контрольными ишемизированными животными.

Значимого влияния ишемии на уровень КПБ и изопростанов в мозге животных зарегистрировано не было. В то же время, у животных, получавших карнозин, в ткани мозга на 40% снижался уровень изопростанов, по сравнению с контрольными ишемизированными животными. При этом изменения в содержании карбонильных производных белков в ткани мозга у животных с ишемией, получавших карнозин, относительно других групп отмечено не было.

Обнаруженное в данной работе снижение содержания маркеров окислительного стресса – МДА и изопростанов – в ткани мозга с фокальной ишемией под действием карнозина не противоречит литературным данным. Так, введение крысам карнозина (200 мг/кг) в условиях гипоксии снижало уровень липидных гидроперекисей и конечных продуктов перекисного окисления липидов (МДА) в ткани мозга [23]. Это может быть обусловлено как способностью карнозина связывать продукты окислительных превращений липидов [24], так и его способностью напрямую взаимодействовать с АФК [8].

Ишемия вызывала увеличение в ткани мозга провоспалительного цитокина IL-1 на 628% по сравнению с ложнооперированными животными (табл. 3). Влияния ишемии на другие цитокины отмечено не было. У животных с ишемией, получавших карнозин, не было отмечено значимых изменений

по сравнению с ишемическим контролем уровня не только других провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A, но и противовоспалительных – IL-4 и IL-10, которые могут обладать нейропротекторным действием.

Модулирующее действие карнозина на воспалительный ответ было продемонстрировано на культурах микроглиальных клеток [25], а также на модели паркинсонизма у крыс [26]. Считается, что за иммуномодулирующее действие карнозина ответственен так называемый карнозин-гистидин-гистаминовый путь, в ходе которого из карнозина высвобождается гистидин, преобразующийся в гистамин, который и оказывает иммуномодулирующее действие через гистаминовые рецепторы H1-H3 [27], в частности, подавляя продукцию IL-1 и стимулируя продукцию IL-10 [28]. Однако по некоторым данным, в мозге у крыс при фокальной ишемии данный путь не оказывает значимого влияния на воспалительный ответ [27], что может объяснять отсутствие иммуномодулирующего действия карнозина в данной работе.

Помимо влияния на показатели ОС, протекторное действие карнозина может быть объяснено его свойствами pH-буфера [23]. Известно, что при ишемии, вследствие переключения клеток на анаэробный гликолиз, происходит накопление лактата, что ведёт к закислению среды в клетке. Пониженные значения pH, в свою очередь, активируют Na/H-обменные и Na/Ca-обменные каналы, что приводит к кальциевой перегрузке внутри клетки, и, как следствие, открытию переходных пор митохондриальных мембран (mPTP), активации протеаз и процессов воспаления [29]. Карнозин за счёт своих буферных свойств может препятствовать активации данного патологического каскада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют заключить, что карнозин в составе пищевого рациона при его профилактическом приёме в течение 7 дней при 24 ч ишемии/реперфузии, вызванной 60 мин окклюзией СМА у крыс, уменьшает площадь ишемического повреждения, восстанавливает общую антиоксидантную активность ткани мозга, снижает уровень некоторых маркеров окислительного повреждения липидов, но не влияет на активность ферментов системы АОЗ и продукцию цитокинов в ткани мозга.

Таблица 3. Влияние карнозина на уровни про- и противовоспалительных цитокинов в мозге крыс при фокальной ишемии (пг/мг ткани)

	Ложнооперированный контроль	Контроль с ишемией	Ишемия+карнозин
IL-1 β	0,264 \pm 0,016	1,923 \pm 0,303*	1,310 \pm 0,214*
IL-17A	0,960 \pm 0,055	1,330 \pm 0,208	1,119 \pm 0,049
IL-4	0,0230 \pm 0,0018	0,0253 \pm 0,0023	0,0337 \pm 0,0031
IL-10	0,740 \pm 0,101	0,752 \pm 0,121	0,975 \pm 0,172

Примечание: * - значимое отличие от ложнооперированного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization [Internet]. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, 2016 [cited 2018 Jan 30]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
- Warner D.S. (2004) J Exp. Biol., **207**, 3221-3231.
- McCann S.K., Dusting G.J., Roulston C.L. (2008) J. Neurosci. Res., **86**, 2524-2534.
- Singhal A.B., Lo E.H., Dalkara T. et al. (2011) in: Acute Ischemic Stroke (González R.G., Hirsch J.A., et al., eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 1-24.
- Allen C.L., Bayraktutan U. (2009) Int. J. Stroke, **4**, 461-470.
- Majid A. (2014) ISRN neurol., 2014:515716. DOI: 10.1155/2014/515716
- Brahmbhatt V., Oliveira M., Briand M. et al. (2013) J. Nutr. Biochem., **24**, 104-111.
- Guiotto A., Calderan A., Ruzza P. et al. (2005) Curr. Med. Chem., **12**, 2293-2315.
- Gil-Agusti M., Esteve-Romero J., Carda-Broch S. (2008) J. Chromatogr. A, **1189**(1-2), 444-450.
- Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. (2013) Physiol. Rev., **93**, 1803-1845.
- Hipkiss A.R., Baye E., de Courten B. (2016) Maturitas, **93**, 28-33.
- Davis C.K., Laud P.J., Bahor Z., Rajanikant G.K., Majid A. (2016) J. Cereb. Blood Flow Metab., **36**, 1686-1694.
- Девятков А.А., Федорова Т.Н., Стволинский С.Л. и др. (2017) Бюлл. экспер. биол. мед., **163**, 195-198.
- Doll D.N., Barr T.L., Simpkins J.W. (2014) Aging Disease, **5**, 294-306.
- Waisman A., Hauptmann J., Regen T. (2015) Acta Neuropathol., **129**, 625-637.
- Zhao X., Wang H., Sun G. et al. (2015) J. Neurosci., **35**(32), 11281-11291.
- Стволинский С.Л., Федорова Т.Н., Девятков А.А. и др. (2017) Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, **117**(12-2), 60-64.
- Alexandrova M., Bochev P. (2007) in: Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders (Qureshi G., Parvez S., eds.), Elsevier Science, pp. 313-368.
- Boldyrev A.A., Dobrotvorskaya I.S., Stepanova M.S. et al. (2011) Free Rad. Biol. Med., **51**(Suppl), S12.
- Park H.S., Han K.H., Shin J.A. et al. (2014) J. Korean Neurosurg. Soc., **55**, 125-130.
- Zhang Z.Y., Sun B.L., Yang M.F. et al. (2015) Cell Mol. Neurobiol., **35**, 147-157.
- Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V. et al. (1997) Biochem. Mol. Biol. Int., **43**, 99-106.
- Болдырев А.А., Стволинский С.Л., Ясина Т.В. и др. (1994) Бюлл. экспер. биол. мед., **117**, 200-202.
- Boldyrev A.A. (2007) Carnosine and Oxidative Stress in Cells and Tissues. New York: Nova Biomed. 297 p.
- Fleisher-Berkovich S., Abramovitch-Dahan C., Ben-Shabat S. et al. (2009) Peptides, **30**, 1306-1312.
- Tsai S.J., Kuo W.W., Liu W.H. (2010) J. Agric. Food Chem., **58**, 11510-11516.
- Hu W.W., Chen Z. (2012) ACS Chem. Neurosci., **3**, 238-247.
- Tripathi T., Pandey R., Raza A. et al. (2010) in: Biomedical Aspects of Histamine (Khardori N., Khan R.A., eds.), Springer, Dordrecht, pp. 421-436.
- Kalogiris T., Baines C.P., Krenz M. et al. (2016) In: Comprehensive Physiology. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. pp. 113-170.

Поступила: 20. 04. 2018.
Принята к печати: 11. 07. 2018.

STUDY OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF CARNOSINE
IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA/REPERFUSION

A.A. Devyatov^{1,2}, T.N. Fedorova¹, S.L. Stvolinsky¹, I.N. Ryzhkov², N.A. Riger², V.A. Tutelyan²

¹Research Centre of Neurology,

80 Volokolamskoe highway, Moscow, 125367 Russia; e-mail: Sasha.92.jan@mail.ru

²Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Oxidative stress is one of the key factors in brain tissue damage in ischemia, which indicates the appropriateness of using antioxidants under these conditions. One of the promising antioxidants for the therapy of ischemic stroke is the natural dipeptide carnosine. The neuroprotective effect of dietary carnosine administration was investigated in an experimental model of focal cerebral ischemia/reperfusion in Wistar rats. Animals received carnosine with a diet at a daily dose of 150 mg/kg for 7 days before temporary occlusion of the middle cerebral artery (MCA), performed for 60 min. At 24 h after the onset of ischemia the effect of carnosine on the area of the necrotic core was evaluated in animals. In brain tissue of animals the content of malondialdehyde (MDA), protein carbonyls (PC), total antioxidant capacity (TAC), total activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP), catalase (CAT) and glutathione transferase (GT), content of isoprostanes and cytokines were measured. Carnosine significantly reduced the infarct size. Carnosine also increased TAC and reduced the level of MDA and isoprostanes in brain tissue. Influence of carnosine on other parameters was not detected. Thus carnosine consumed prophylactically with the diet for 7 days before the induction of ischemia by means of MCA occlusion in rats provides the direct neuroprotective effect, retains high antioxidant activity of brain tissue, reduces the level of oxidative damage markers (MDA and isoprostanes) but does not have any effect on the activity of antioxidant enzyme systems and production of cytokines in brain tissue.

Key words: brain ischemia; oxidative stress; inflammation; neuroprotection; carnosine