

КАРНОЗИН - ПРИРОДНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ЗАМЕДЛЯЮЩЕЕ СТАРЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА

Мини-обзор

© 2000 г. А. Ванг, Ч. Ма, Ж. Кси, Ф. Шен

Кафедра биохимии и Кафедра нейробиологии Харбинского медицинского университета, Харбин, 150086 КНР; электронная почта: Wangam@ems.hrbmu.edu.cn

Карнозин играет роль ловушки свободных радикалов. Последние исследования показали, что помимо защиты клеток от окислительного стресса карнозин может увеличивать продолжительность жизни культивируемых клеток, «омолаживать» стареющие клетки, подавлять токсическое действие на клетки амилоидного пептида, а также малонового диальдегида и гипохлорита. Карнозин может ингибировать гликирование белков, образование белок-белковых и белок-ДНК сшивок и поддерживать клеточный гомеостаз. В то же время карнозин, по-видимому, задерживает возрастное ухудшение зрения, лечит и эффективно предотвращает развитие старческой катаракты и других заболеваний, свойственных пожилому возрасту. Все это позволяет рассматривать карнозин в качестве лекарственного средства, замедляющего старение человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карнозин, лекарство, замедляющее старение.

Карнозин - природный антиоксидант и ловушка свободных радикалов- широко распространен в тканях; особенно высокие его концентрации обнаружены в мышцах и мозге. Карнозин был открыт русскими учеными Гулевичем и Амираджиби в 1900г. Большой вклад в изучение биологических эффектов и возможностей применения карнозина в медицине внесли С.Е. Северин, А.А. Болдырев и другие российские ученые. Биологические свойства карнозина, как и СОД, витаминов С и Е, пока до конца не выяснены. В настоящее время ученых всего мира более всего интересуют такие свойства карнозина, как антиоксидантное, иммуномодулирующее и нейро-протекторное действия против свободных радикалов. Показано, что карнозин может быть использован для лечения язвы желудка и ожогов, для снижения артериального давления и защиты головного мозга от последствий ишемии-реперфузии. В настоящей работе рассматриваются результаты экспериментальных исследований действия карнозина в качестве лекарственного средства, замедляющего старение.

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ

Теория Хармана о свободнорадикальных механизмах развития старения и заболеваний, свойственных пожилому возрасту, постепенно получила признание ученых всего мира. Многочисленные данные доказывают, что возникновение старения и болезней старческого возраста тесно связано со свободнорадикальным повреждением клеток, ведущим к нестабильности и дисфункции последних. Такие заболевания, как атеросклероз, диабет, болезнь Альцгеймера, старческая катаракта, связаны со свободнорадикальным повреждением тканей. Исследования биологических эффектов различных ловушек свободных радикалов показали, что все они могут защищать клетки от свободнорадикального повреждения, нормализуя метаболические функции последних. Некоторые антиоксиданты, такие как СОД, витамин Е, EG B761, мелатонин, с успехом применяются в медицинской практике. Усилия ученых всего мира направлены на исследование и разработку более эффективных ловушек свободных радикалов, способствующих увеличению продолжительности жизни.

ВЛИЯНИЕ КАРНОЗИНА НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

Биологические эффекты и медицинское применение карнозина исследуются интенсивно и повсеместно. Помимо антиоксидантных и антисвободнорадикальных

эффектов карнозин обладает способностью взаимодействовать с мембраносвязанными ферментами, ингибировать неферментативное гликирование белков и модулировать иммунореактивность. Карнозин оказывает омолаживающий эффект на стареющие клетки. По нашим данным карнозин может также задерживать возрастное ухудшение остроты зрения, одновременно оказывая поразительный эффект по предупреждению и лечению старческой катаракты.

Влияние карнозина на процессы старения в экспериментах *in vitro*.

МакФарланд и Холлидей исследовали влияние карнозина на рост, морфологию и продолжительность жизни культивируемых фибробластов человека. Ими показано, что клетки, выращенные в среде DMEM с добавлением 50 мМ карнозина, имеют плоскую вытянутую форму с одинаковым расстоянием друг от друга; на протяжении большей части жизни морфология этих клеток по мере роста в культуре не менялась. Клетки культуры сохраняли «нестареющую морфологию» в присутствии карнозина даже на поздних пассажах. Когда у контрольных клеток MRC-5 появлялись характерные признаки старения (что обычно наблюдается при уровнях популяционного удвоения 55,3 и 55,1), их переносили в среду, содержащую карнозин, в результате чего эти культуры поразительно «омолаживались». Клетки продолжали медленно расти в течение еще 274 дней, достигая значительно более высокого уровня популяционного удвоения по сравнению с контрольными культурами.

Для изучения эффектов карнозина на прикрепление клеток и эффективность посева МакФарланд и Холлидей использовали клетки MRC-5 и HFF-1. Добавление к среде 20 мМ карнозина оказывало сильный стимулирующий эффект на образование колоний молодых клеток и даже влияло на стареющие клетки поздних пассажей. Авторы обнаружили, что в присутствии карнозина происходит омолаживание клеток, способствующее появлению большего числа колоний, у которых в процессе роста увеличивался размер. Самые большие колонии были эквивалентны ~ 15 популяционным удвоениям из единичной клетки. В дополнительных экспериментах ими показано, что карнозин увеличивал продолжительность жизни клеток дозозависимым способом.

МакФарланд и Холлидей показали также, что карнозин способствует прикреплению и длительному выживанию клеток. Клетки, содержащиеся в среде с карнозином, в течение длительного времени имели нормальный фенотип по сравнению с клетками, культивируемыми в среде без карнозина. Используя три различных подхода (микроскопию, проточную цитометрию и ELISA-тест на один из маркеров окислительного повреждения ДНК), Канта и др. исследовали на фибробластах эмбриона крысы влияние L-карнозина на поддержание морфологии клетки при «питательном инсульте». Микроскопическое наблюдение показало, что в отличие от клеток, выращенных в контрольной среде, фибробласты, выращенные в той же среде, но с 30 мМ L-карнозином и подвергнутые питательному инсульту, имели нормальную морфологию, а целостность клеток сохранялась и после 4 недель. Результаты, полученные с помощью проточной цитометрии, свидетельствуют о том, что процент поврежденных клеток в контроле был заметно выше, чем у фибробластов, выращенных в среде с 30 мМ L-карнозином. Профиль выживаемости фибробластов, выращенных с 10 мМ L-карнозином, занимал промежуточное положение между профилями контрольных клеток и клеток, выращенных с 30 мМ L-карнозином. Одним из главных продуктов окислительного повреждения ДНК является 8-гидрокси-дезоксигуанозин (8-OH-dG). У фибробластов, выращенных в контрольной среде, через 5 недель обнаруживалось 5-кратное увеличение ($p < 0,05$) выделения 8-OH-dG, в то время как у клеток, выращенных в той же среде, но с 30 мМ L-карнозином, такого увеличения выделения 8-OH-dG обнаружено не было. Результаты этих авторов четко свидетельствуют о том, что в условиях питательного инсульта карнозин способствует поддержанию морфологии фибробластов в непрерывной культуре.

Фибриллярная форма амилоида β (A β) - характерная черта болезни Альцгеймера. Известно, что A β увеличивает окислительный стресс в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов мозга, накапливающих этот пептид при болезни Альцгеймера. A β ингибирует репликацию эндотелиальных клеток и оказывает прямое токсическое действие на эндотелий периферических и мозговых сосудов. В мозге A β может ухудшать работу гематоэнцефалического барьера. Престон и др. исследовали защитное действие карнозина на токсический эффект укороченной формы A β на иммортализованных клетках эндотелия мозга крысы (RBE4). С помощью метода восстановления, базирующегося на активности митохондриальных дегидрогеназ, а также на высвобождении лактатдегидрогеназы и потреблении глюкозы, авторы показали, что добавление 20 мМ карнозина существенно защищает клетки от токсического действия A β , взятого в концентрациях 200 и 300 мкг/мл. По их мнению, защитное действие карнозина обусловлено его антиоксидантным и противогликирующим эффектами, оказываемыми при повреждении нейрональных и эндотелиальных клеток при болезни Альцгеймера.

Медицинское применение карнозина. Мы использовали глазные капли с 20 мМ карнозином для лечения 96 больных в возрасте 60 лет со старческой катарактой различной степени зрелости; длительность заболевания - от 2 до 21 года. Больные прекращали прием всех противокатарактных лекарств, после чего закапывали карнозиновые капли в оба глаза 3-4 раза в день по 1-2 капли в течение 3-6 месяцев. В качестве критериев лечебного эффекта карнозина использовали индекс улучшения зрения и изменение прозрачности хрусталика. По нашим данным, карнозин оказывает выраженный эффект на первичную старческую катаракту (со степенью эффективности 100%). В случае зрелой старческой катаракты степень эффективности составляла 80%; определенный положительный эффект карнозин оказывал и в случае других типов катаракт. Важно отметить, что во всех наблюдаемых случаях не было отмечено нежелательных побочных эффектов. За последние годы такие карнозиновые капли были использованы для лечения без малого тысячи больных со старческой катарактой, которое дало аналогичные результаты (сообщение готовится к печати).

Мы использовали также карнозиновые капли для лечения больных в возрасте 48-60 лет с различными нарушениями зрения без симптомов катаракты. Курс лечения составляет 2-6 месяцев. Результаты показывают, что карнозин снижает усталость глаз и улучшает остроту зрения. По субъективным ощущениям пациентов, карнозин «прояснял» и «расслаблял» их глаза. Важно подчеркнуть, что все описанные выше результаты медицинского применения карнозина статистически достоверны.

Таким образом, карнозин представляет собой лекарственное средство для предупреждения развития и лечения катаракты, а также для задержки возрастного снижения зрения, которое является одним из проявлений старения. Фармакологические эффекты карнозина, по-видимому, обусловлены его проникновением в хрусталик, увеличением антиоксидантной активности последнего, увеличением активности Na/K-АТФазы и регуляцией метаболизма и других физиологических реакций хрусталика. В Австралии и России сообщалось, что карнозин может быть использован для ухода за кожей и разглаживанием морщин. В Германии его используют в качестве тонирующего лекарственного средства. Наши данные также свидетельствуют о том, что карнозин замедляет старение. Все сказанное выше можно рассматривать в качестве предпосылок создания на основе карнозина лекарства, задерживающего физиологическое старение организма