

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА ХИМИИ

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ КАРНОЗИНА**

Выполнил: студент 213 группы

Костенко А.В.


**г. Оренбург
2020год**

Цель:

- Рассмотреть антиоксидантное действие карнозина в условиях окислительного стресса.

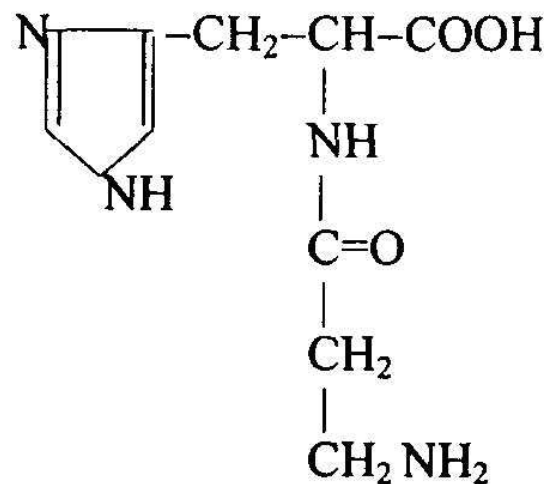
Задачи:

1. Провести обзор литературы по действию карнозина в условиях окислительного стресса.
2. Изучить принципы и механизмы действия карнозина.
3. Оценить антиоксидантную активность карнозина в условиях окислительного стресса.

- 
- Начиная с 70-х годов, в медицинской литературе появилось большое число исследований, посвященных взаимосвязи между свободными радикалами, различными патологическими изменениями в организме и старением.
 - В связи с этим большое число исследований было сконцентрировано на изучении соединений, обладающих антиоксидантной активностью.

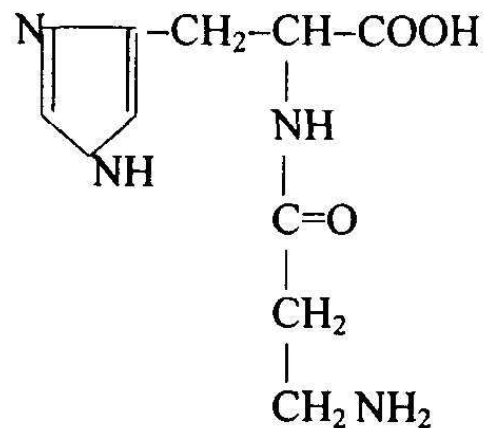
□ Одним из перспективных антиоксидантов является природный нейропептид карнозин.

1. обладает свойствами прямого антиоксиданта – перехватчика радикалов
2. является антигликирующим агентом,
3. хелатором ионов металлов,
4. молекулярным шапероном,
5. индуктором антиоксидантных систем в условиях окислительного стресса.



карнозин, β-аланил-L-гистидин

- Эффективность действия карнозина в организме ограничена низкой липофильностью, а также его гидролизом, осуществляемым специфическим ферментом - карнозиной [3].



карнозин, β-аланил-L-гистидин

- В последние десятилетия в России интенсивно исследовались эффекты карнозина в опытах *in vitro* и *in vivo*.
- На различных экспериментальных моделях заболеваний ЦНС, характеризующихся окислительными повреждениями мозга, было установлено антиоксидантное и нейропротекторное действие карнозина.

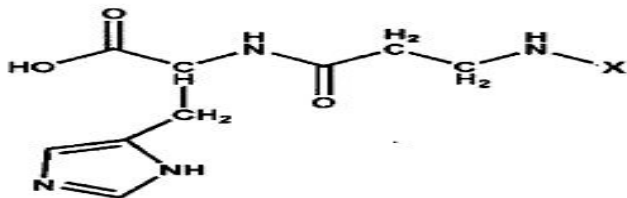




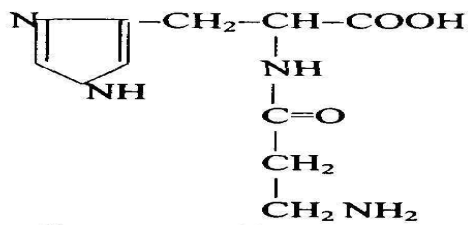
Эффективное антиоксидантное действие карнозина может быть опосредованно несколькими механизмами:

- *непосредственное взаимодействие с радикальными продуктами,*
- *перехват свободных радикалов,*
- *активация супероксидперехватывающей активности организма*

L-гистидин или X-карнозин (X-К), где X - салицил (СЦ) -,



обладающее супероксид-перехватывающей, антиоксидантной, нейропротекторной и антиагрегантной активностью.



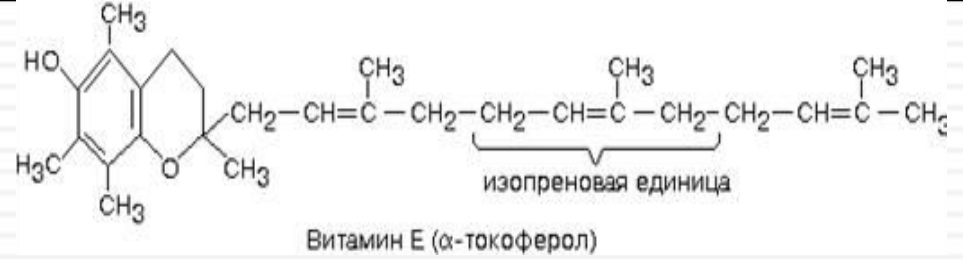
карнозин, β-аланил-L-гистидин



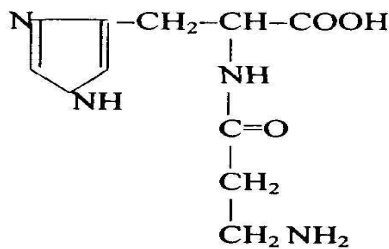
супероксидный
анион-радикал

- Интересны опыты, характеризующие возможность взаимодействия карнозина с супероксид - анионом кислорода – первым АФК в цепи их взаимных превращений.
- При тех концентрациях супероксида, которые характерны для нормального состояния ткани, карнозин не взаимодействует с ним заметным образом, однако повышение его уровня в тканях, в условиях окислительного стресса, может сделать это взаимодействие вероятным*

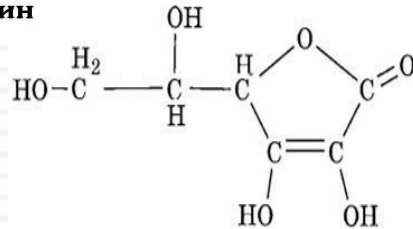
*(Aruoma et al., 1989; Tanigawa et al., 1990; Yoshikawa et al., 1993); (Pavlov et al., 1993; Klebanov et al., 1997)



- Сравнение эффективности карнозина и ряда других тушителей супероксид – аниона показывает, что карнозин гораздо менее эффективен, чем супероксиддисмутаза (СОД), но близок по эффективности к витаминам Е и С.



карнозин, β-аланил-L-гистидин

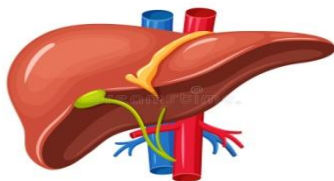
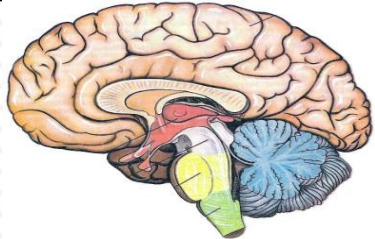


Аскорбиновая кислота

WHAT IS SUPEROXIDE DISMUTASE AND WHY DO WE NEED IT?

- Superoxide dismutase (SOD) is an important antioxidant defense in nearly all living cells exposed to oxygen.
- It protects cells from damage induced by free radicals and has powerful anti-inflammatory activity.
- Many scientists believe these powerful antioxidants are the key for maintaining a healthy metabolism for a longer time.
- Human white blood cells generate superoxide and other reactive oxygen species to kill bacteria.
- Chaga mushroom contains **25-50** times more superoxide dismutase than any other medicinal fungus.
- Other good sources of SOD: all medicinal mushrooms, green peas, cabbage, dark green vegetables, nutritional yeast, wheatgrass, raw liver, heart and wheat germ.

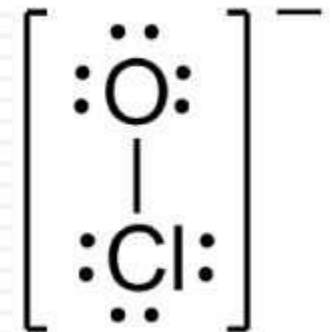
https://en.wikipedia.org/wiki/Superoxide_dismutase
<http://www.chaga-mushroom.org/health-benefits>



- Для тканей, бедных СОД, аскорбатом и α -токоферолом, но с риском повышенной опасности возникновения окислительного стресса, карнозин может явиться реальной защитой от супероксид – аниона.
- Присутствие карнозина может обеспечить клеткам *альтернативный способ защиты* от супероксида вместо образования пероксида водорода, которое предусмотрено в случае действия СОД.

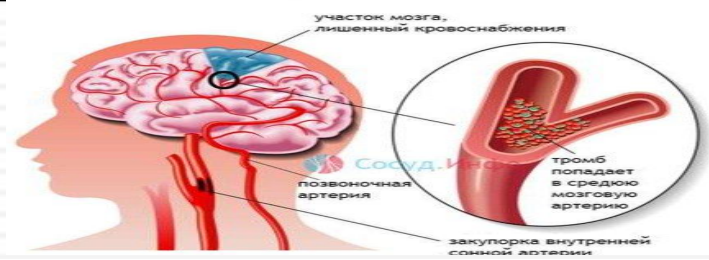
- Карнозин способен реагировать с гипохлорит-анионом.

- Этим объясняется защита белка от индуцированного гипохлоритом образования карбонильных групп и поперечных связей, в частности, способность проявлять антиоксидантные свойства, направленные на подавление свободнорадикальных реакций путем взаимодействия с активными формами кислорода.



- Карнозин может служить ловушкой пероксильных и гидроксильных радикалов, синглетного и супероксид–аниона кислорода, а также может нейтрализовать гипохлорит–анион, образуя с ним стабильные хлораминовые комплексы*

* Болдырев А.А., Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. Под редакцией академика РАН Т.М. Турпаева. 1998; с.148-150, 229



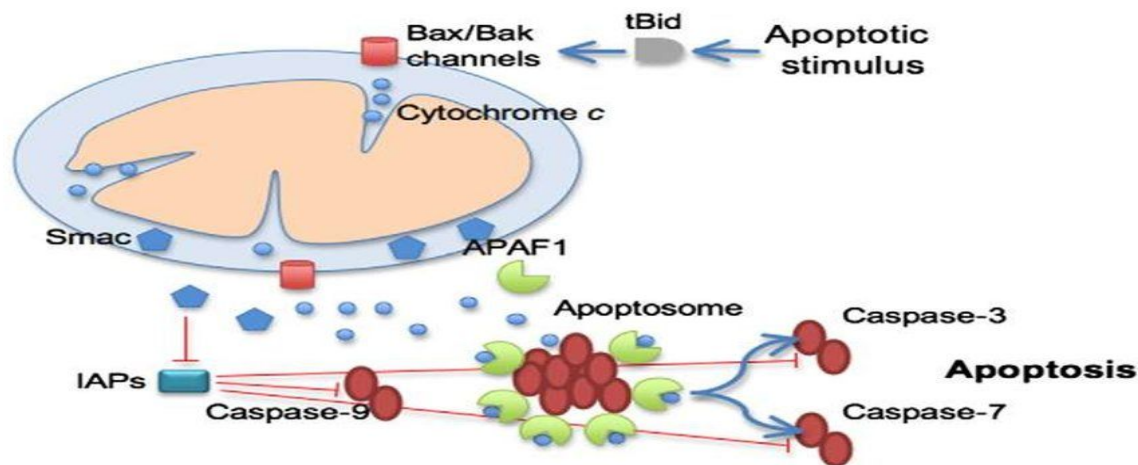
- Ишемический инсульт – одно из самых распространенных и социально значимых заболеваний, в патогенезе которого важная роль отводится окислительному стрессу.
- Карнозин рассматривают как модулятор активности эндогенной антиоксидантной системы. В недавно проведенных исследованиях было впервые показано, что низкие суточные дозы карнозина при его введении в постишемическом периоде также способны оказывать нейропротекторное действие*.

* Карнозин восстанавливает активацию сигнальных каскадов и соотношение белков-регуляторов апоптоза в приочаговой зоне при необратимой фокальной ишемии мозга у крыс. Лопачева О.М. и др. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(1): с.38–49.

Защитные эффекты карнозина при ишемическом инсульте:

- поддержание эндогенного антиоксидантного статуса,
- уменьшении объема очагов ишемического поражения,
- обеспечении сохранности двигательной активности животных и
- долговременной памяти, выявляемых в таких тестах как открытое поле, норковая камера, водный лабиринт Морриса [2].

- Исходя из того, что карнозин уменьшает площадь очага ишемического повреждения ткани мозга, предполагается, что его эффект может выражаться через ингибирование митохондриального пути апоптоза в нейронах, который запускается в приочаговой зоне.

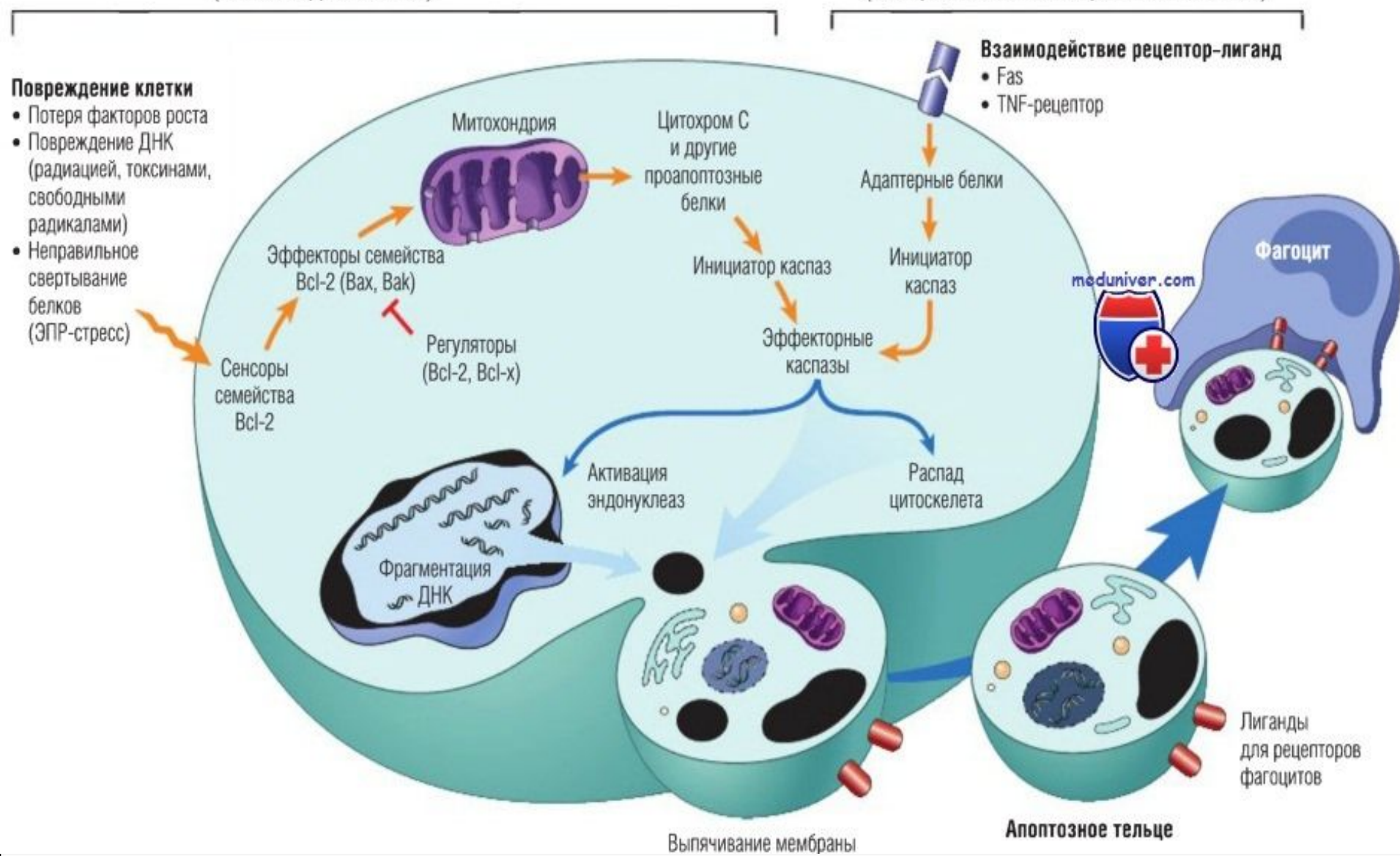


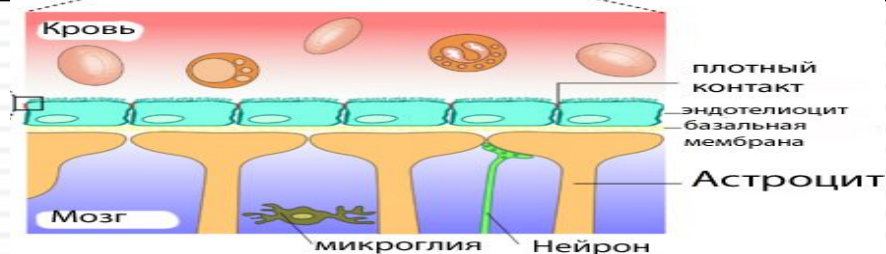
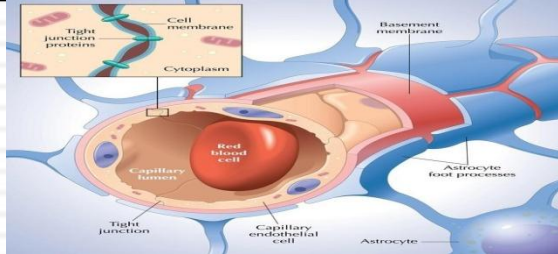
- Нейропротекторная эффективность карнозина при фокальной ишемии мозга связана с его способностью препятствовать изменению соотношения про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, в особенности Bax и Bcl-2, а также уменьшению активации киназы Akt, регулирующей соотношение и активность данных белков.

Механизм (патогенез) апоптоза

ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА (МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ)

ВНЕШНИЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА (ИНИЦИИРОВАННЫЙ РЕЦЕПТОРОМ СМЕРТИ)





- При прохождении в мозг через гематоэнцефалический барьер карнозин может непосредственно участвовать в предотвращении развития окислительного стресса как во внеклеточном пространстве, так и благодаря активности белка-транспортера РЕРТ2 внутри клеток, где продукция АФК запускает киназные каскады, влияющие на баланс про- и антиапоптотических белков.

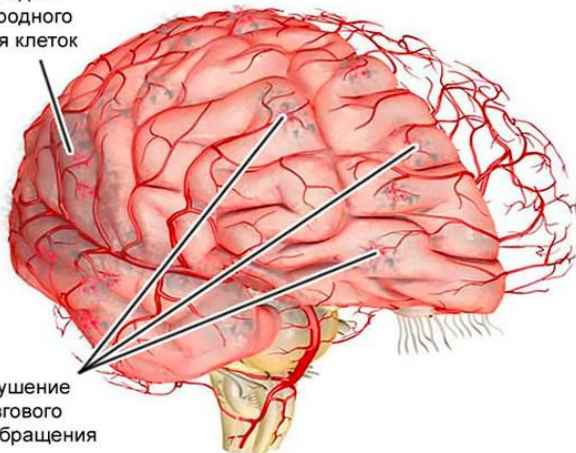
- Можно полагать, что антиоксидантный механизм нейропротекторного действия карнозина в условиях фокальной ишемии мозга является одним из ведущих факторов регуляции баланса про- и антиапоптотических белков.



- В пилотных исследованиях было показано, что карнозин повышает эффективность базисной терапии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и болезнью Паркинсона [2].

Дисциркуляторная энцефалопатия

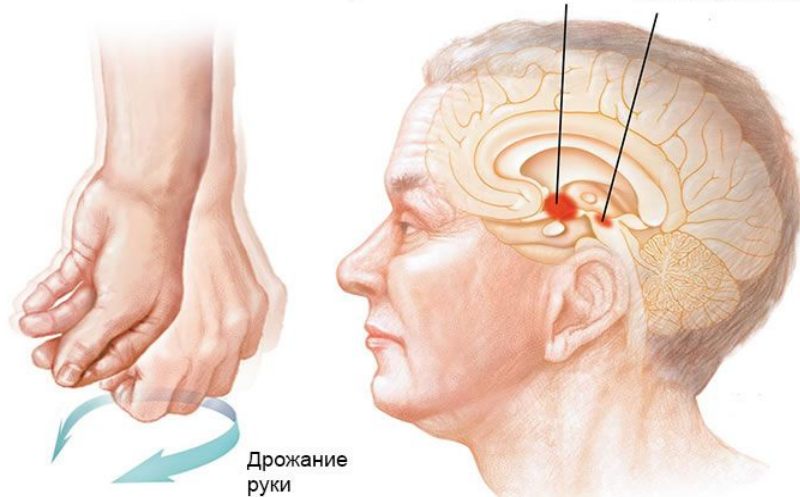
Мозг страдает от кислородного голодания клеток



Нарушение мозгового кровообращения

Болезнь Паркинсона

Пораженные зоны: Бледный шар Чёрная субстанция



- Таким образом, особенностью карнозина является сочетание прямых антиоксидантных эффектов, направленных на нейтрализацию АФК, с одной стороны, и модулирующего действия на активность вовлеченных в развитие окислительного стресса ферментов и NMDA-рецепторов, с другой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А.,. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. Под редакцией академика РАН Т.М. Турпаева. 1998; с.148-150, 229.
2. Карнозин восстанавливает активацию сигнальных каскадов и соотношение белков-регуляторов апоптоза в приочаговой зоне при необратимой фокальной ишемии мозга у крыс. Лопачева О.М. и др. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12(1): с.38–49.
3. Park H.S., Han K.H., Shin J.A. et al. The neuroprotective effects of carnosine in early stage of focal ischemia rodent model. J Korean Neurosurg Soc 2014; 55(3): с.125–130.



□ СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!