

KARNOZIN

(CARNOSINE)

REŠERŠNÍ PŘEHLED

©2006, MUDr. Michael Kučera, Karla Čapka 4, 36001 Karlovy Vary, Česká republika

KARNOSIN

Rešeršní přehled

1. Úvod.
2. Farmakologie a biochemie.
3. Krátká historie.
4. Mocný antioxidant.
5. Chelatovný účinek.
6. Prevence glykace.
7. Prevence karbonylace.
8. Prospěšný efekt proti stárnutí.
9. Karnosin omlazuje pokožku.
10. Stárnutí svalů, svalová onemocnění.
11. Karnosin ve sportu.
12. Poruchy potence.
13. Katarakta (šedý zákal).
14. Diabetes a jeho komplikace.
15. Kardiovaskulární nemoci.
16. Neurologické a psychiatrické poruchy - carnosine jako ochrana nervů.
 - Alzheimerova choroba a mírné poruchy vnímání a rozpoznávání (mild cognitive impairment)
 - Parkinsonova nemoc
 - Epilepsie a schizofrenie
 - Autistická onemocnění
 - Cévní mozkové poruchy, cévní mozkové příhody (mrtvice)
17. Další zdravotně prospěšné účinky.
18. Karnosin pro dlouhověkost.
19. Karnosin jako lék a potravinový doplněk.
20. Dávkování.
21. Závěr.
22. Literatura.

1. Úvod.

V posledních letech je stále větší pozornost a zájem věnován fenoménu vlastností karnosinu, který je považován za látku století a předpokládá se, že se stane fundamentálním denním lékem pro lidi každého věku, zvláště těch, kteří dosáhli 40 let a starších. Ohromný výzkum je prováděn v USA, Austrálii, Velké Británii, Japonsku, Skandinávii, Rusku a Číně a je doporučován specialisty na stárnutí jako významný a hodnotný potravinový doplněk. Karnosin je zkoumán takovými top-vědeckými pracovníky, jako je např. **tým Dr. Bruce Ames z UCLA Berkley (University of California Los Angeles)**. Nikdo nepochybuje o jeho vysoké odbornosti v molekulární biologii.

Laboratorní výzkumy v oblasti buněčné senescence (stárnutí) – tj. konec životního cyklu

dělicích se buněk – dokládají, že získaná fakta nemohou být pouze náhodná. Karnosin má pozoruhodnou schopnost omlazovat buňky nacházející se v procesu senescence, obnovovat jejich normální vlastnosti a prodlužovat jejich životnost. Jakým způsobem může karnosin omlazovat buňky? Dosud nejsou známy všechny odpovědi, ale vlastnosti karnosinu ukazují na klíčové mechanismy stárnutí buněk a tkání – **chrání před zkracováním telomerů a před poškozením DNA při dělení buněk**. Dále byl prokázán široký repertoár blahodárných vlivů na organismus. Mechanismy těchto účinků jsou charakterizovány následujícími procesy:

Fyziologické (normální) koncentrace (20-30 $\mu\text{M/l}$) ve standardních médiích in-vitro prodlužují životnost lidských fibroblastů a silně redukuje jejich projevy stárnutí. U laboratorních zvířat, karnosin výrazně zvýšil jejich chování a vzezření včetně prodloužení jejich života.

Karnosin by tedy mohl být velmi užitečný u následujících nemocí, které jsou vázány na věk:

- neurologická degenerativní onemocnění (Alzheimerova a Parkinsonova nemoc, epilepsie, depresivní onemocnění, schizofrenie, mírné poruchy vnímání (mild cognitive impairment), demence různé etiologie, stavy po cévních mozkových příhodách)
- spektrum autistických nemocí (Aspergerův syndrom, ADHD, dyslexie a dyspraxie, Tourettův syndrom atd.)
- všeobecné poruchy buněčného stárnutí
- cross-linking (křížené zesíťování) čočky oka (šedý zákal, katarakta)
- cross-linking kolagenu pokožky (stárnutí kůže)
- formování AGES (=Advanced Glycation End Products), tj. pokročilých konečných produktů zcukernatění bílkovin
- stavy akumulace poškozených bílkovin
- svalové dystrofie
- kardiovaskulární nemoci
- cévní poruchy mozku
- diabetes a jeho komplikace

Karnosin je jako multifunkční potravinový doplněk relativní novinkou. Je to zcela fyziologický a 100% přírodní (je organismu vlastní) superantioxidant s úžasným spektrem biologických funkcí (kromě výše uvedených vlastností):

- má univerzální a mnohostrannou antioxidační aktivitu
- podporuje svalovou vitalitu
- zvyšuje svalovou sílu a vytrvalost
- urychluje zotavení po sprintech
- redukuje buněčná poškození způsobená alkoholem
- působí jako přenašeč vzruchů (neboli informační chemická substance) v mozku a nervech

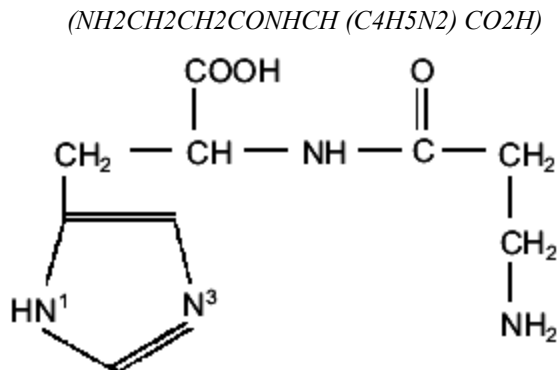
2. Farmakologie a biochemie. Biologický efekt.

Karnosin je 100 % přírodní látka, tzv. dipeptid tvořený dvěma aminokyselinami (β -Alanyl-L-histidine). Je často nazýván neuropeptidem pro jeho ochranné účinky v mozku.

Vyskytuje se zcela normálně v těle. Na základě nových studií je jeho **nejvyšší koncentrace v kosterních svalech, srdci, mozečku a velkém mozku**. Homokarnosin se vyskytuje pouze v mozku a mozečku. **Nebyl zjištěn v krevní plasmě, játrech, ledvinách a plicích**. Svaly obsahují kolem 20 μmol/g sušiny.

(Čím více karnosinu maso obsahuje, tím je prodloužena jeho skladovatelnost, protože karnosin, jako vysoce účinný antioxidant, brání jeho žluknutí -zkažení)

Obr. 1. Chemický vzorec L-Carnosinu



Karnosin účinkuje efektivněji s jinými biologickými antioxidanty, např. vit. C a E, zinkem a selenem, a snižuje jejich spotřebu ve tkáních. V organismu je tvořen z aminokyselin alaninu a histidinu pomocí enzymu karnosin-syntetázy. Tato reakce probíhá především v mozku a svalstvu. Jiná skupina enzymů, zvaných dipeptidázy nebo karnosinázy, naopak rozkládají karnosin v krvi a dalších tkáních. Mnoho vědců se domnívá, a jejich studie to potvrzují, že některé pozitivní vlastnosti karnosinu jsou právě způsobeny těmito reakcemi odbourávání karnosinu za vzniku alaninu a histidinu, takže degradace v tomto případě má pozitivní charakter.

Maso je hlavním zevním zdrojem karnosinu. **Vstřebatelnost karnosinu ze stravy je 30-70% (v závislosti na obsahu dalších aminokyselin v jídle), ale při podání čistého karnosinu je jeho vstřebatelnost více než 70%**. Téměř všechen karnosin se vstřebává v horních částech tenkého střeva (v jejunu, nikoli však v ileu). Krví je pak distribuován přímo do svalů, srdce, mozku a některých dalších orgánů. Lidská plasma neobsahuje měřitelná množství karnosinu, proto krevní testy nemohou sloužit jako test jeho eventuální deficience (nedostatečného množství) – na rozdíl od např. koní, jejichž plasma obsahuje více než 100 μmol/l. **Obsah karnosinu v plasmě se ale zvyšuje při svalových poraněních**: potom obsah karnosinu v plasmě může sloužit jako detekce svalových poranění.

Biologické funkce karnosinu jsou hlavně:

- nárazníkový (pufrovací) efekt pro kyselinu mléčnou - udržení pH (=kyselosti) ve svalech při jejich těžkém zatížení
- chelátující efekt pro těžké kovy (zvláště měď a zinek)
- odklízezí („scavenging“) efekt pro volné radikály, mocný antioxidant
- odklízezí efekt pro aktivní molekuly cukru = prevence glykace
- prevence karbonylace bílkovin=tzv. karnosinylace (glykace a karbonylace - procesy typické pro stárnutí bílkovin)

- oddělování aldehydů (aldehyde-sequestring)
- preventivní efekt modifikace biomakromolekul, tj. udržení jejich přirozené funkcionality i za podmínek oxidativního stresu (tj. za podmínek převahy tvorby volných radikálů a nedostatku antioxidační kapacity)
- funkce přenašeče nervových vzruchů (neurotransmitter)
- ochranný efekt na proteasómy
- potlačení prozánětlivého a kancerogenního efektu cytokinu IL-8

Závěrem, **karnosin je odklízeč aldehydů a je schopen odstraňovat konečné škodlivé odpadní produkty metabolismu, jako jsou degradační části bílkovin (poškozené řetězce bílkovin, cukrů a fosfolipidů), přičemž zároveň působí jako klíčová substance pro tvorbu nových odolnějších struktur.** Jako potravinový doplněk je karnosin možný **modulátor diabetických komplikací, aterosklerózy, u Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci, epilepsie, autismu, dyslexie, schizofrenie a podobných syndromů.** Měď a zinek jsou uvolňovány v průběhu normální synaptické aktivity. Ovšem v přítomnosti mírně kyselého prostředí, charakteristické pro Alzheimerovu chorobu, tyto kovy jsou **redukovány do jejich ionizovaných forem a stávají se tak toxickými pro nervový systém.** Výzkum prokázal, že karnosin neutralizuje (svým nárazníkovým účinkem) toxicitu mědi a zinku v mozku.

Dále bylo prokázáno „in vitro“ (=“ve zkumavce“), že karnosin potlačuje neenzymatickou glykosylaci a tvorbu zkřížených vazeb bílkovin, způsobených vlivem reaktivních aldehydů, cukrů aldózy a ketózy, některých triózových intermediárních produktů a **malondialdehydu (MDA=produkt lipidové peroxidace, tj.produkt, vznikající vlivem volných kyslíkových radikálů na tukové látky).** Karnosin **potlačuje tvorbu pokročilých (s proteiny spojených) produktů glykosylace (Advanced Glycosylation End products - AGEs) vyvolaných MDA.** Také potlačuje tvorbu zkřížených vazeb DNA-protein, které jsou vyvolány acetaldehydem a formaldehydem. Produkt lipidové peroxidace, MDA, vytváří addukty s bílkoviny, které jsou zjišťovány při rutinních testech jako důkaz karbonylace bílkovin.

3. Krátká historie.

Karnosin byl objeven (a jeho struktura určena) na počátku 20.století ruským vědcem W.S. Gulevičem. Byl to první a nejjednodušší příklad biologicky aktivních peptidů (v našem případě dipeptidu), který otevřel dlouhý seznam široce rozšířených přírodních bílkovinných regulátorů metabolismu (přeměny látkové). První desetiletí byly věnována studiu jeho struktury, distribuci a vlastnostem. Bylo zjištěno, že karnosin má přímé vztahy s funkcemi dráždivých tkání, jako jsou svaly a mozek. V roce 1953, další ruský vědec S.E. Severin, prokázal, že **karnosin efektivně vyrovnává (působí jako nárazník), pufruje, kyselinu mléčnou produkovanou pracujícími svaly, a že dodání karnosinu zvyšuje kontraktilitu (stažitelnost) svalů a jejich odolnost proti únavě.** Pracující sval akumuluje kyselinu mléčnou jako produkt své činnosti, pH klesá (tj.kyselost vzrůstá), což je hlavní příčinou svalové únavy. Jestliže je podán karnosin, sval regeneruje téměř okamžitě a pracuje, jakoby nebyl vůbec vyčerpán. **Tento proces rychlé regenerace svalů, způsobené karnosinem, je znám jako tzv. „Severinův fenomén“.**

Každý, kdo má nějaké zkušenosti ve sportu, jistě zná, co znamená tělesné vyčerpání, a určitě pochopí, jaký ohromný význam může přinést suplementace karnosinem při sportovních aktivitách. V posledních letech významně vzrostl vědecký zájem o tuto vyjímečnou, zcela netoxickou, látku – zvláště po dramatických australských a britských objevech o účincích karnosinu na procesy stárnutí. Zcela překvapující byla potom vědecká práce teamu Dr. Michaela Cheze roku 2002 z USA, kdy byla publikována jejich zpráva o dramatickém zlepšení nemocných autistických dětí po karnosinu. V současné době je v databázi MEDLINE publikováno více než 900 studií o karnosinu.

4. Mocný antioxidant.

Karnosin je antioxidant, který stabilizuje a chrání buněčné membrány. Specificky, jako vodorozpustný antioxidant, brání lipidové peroxidaci **uvnitř** buněčné (dvouvrstvé) membrány. Mnoho antioxidantů (jako vitamin C a E) chrání tkáň ještě **před** jejich vstupem do tkání, ale mají jen malý účinek, když je tato **první linie** ochrany prolomena. Volné radikály potom způsobují tzv. **oxidativní stres organismu**. Karnosin reaguje všeobecně se všemi reaktivními formami kyslíku (**Reactive Oxygen Species ROS**=volné radikály kyslíku) a tak brání rozvoji oxidativního stresu. **Karnosin však nepůsobí jen preventivně – je také aktivní, když již byly volnými radikály vytvořeny nebezpečné sloučeniny, jako lipidové peroxidy a jejich sekundární produkty. Tak chrání tkáň před škodlivými účinky těchto látek „druhé vlny“.** Tak např., velmi reaktivní konečný produkt lipidové peroxidace je **malondialdehyd (MDA)**, nebezpečný produkt volně-radikálové reakce, je blokován karnosinem. MDA, není-li zneškodněn, může způsobit **poškození lipidů, enzymů a DNA**, má významnou roli v **rozvoji aterosklerózy, zánětlivých a degenerativních procesech kloubů, rozvoji šedého zákalu (katarakta), a procesech stárnutí všeobecně.** Karnosin svou reakcí a inaktivací MDA je sám obětován ve prospěch ochrany aminokyselin v molekulách bílkovin.

Zcela neobvyklou antioxidantní vlastností karnosinu je jeho schopnost **redukovat koncentrace reaktivních forem thiobarbiturové kyseliny (Thiobarbituric Acid Reactive Substances TBARS)**. Karnosin je látkou, která chrání a **prodlužuje funkční životní cyklus** klíčových stavebních jednotek organismu – bílkovin, DNA a lipidů – a může být zcela vážně nazván jako látka dlouhověkosti.

Karnosin navíc také chrání biologické tkáň před oxidací reakcí s **aldehydickými produkty** lipidové oxidace, které tvoří tzv. **addukty s DNA, bílkovinami, enzymy a lipoproteiny** za vzniku škodlivých změn v jejich biologických účincích.

Oxidativní stres a stresující trauma působí snížení koncentrací karnosinu, což může vysvětlit zvýšenou úmrtnost starších lidí po stresujících událostech. Proto je **dostatečná antioxidantní ochrana zcela klíčová pro zachování dobrého zdraví, zvláště u starších lidí.**

Vlastnosti karnosinu proti stárnutí ale nejsou pouze otázkou jeho antioxidantních vlastností. Další mechanismus, jak karnosin chrání buňky před oxidativním stresem, je jeho chelatotvorný účinek, jak vysvětluje tým prof. Bruce N. Ames z UCLA (Kalifornská Universita Los Angeles), Berkeley. Tvorba chelátů s těžkými (transitorními, přechodnými) kovy - např. jako je kadmium, měď, železo, rtuť – brání účasti těchto kovů v škodlivé Fentonově reakci s peroxidy.

5. Chelatotvorný účinek.

Karnosin uplatňuje – přinejmenším částečně – jeho biologické účinky také schopností chelátovat kovy. Co to znamená? Termín chelát pochází z řečtiny: „chele“ = „dráp“, což

vyjadřuje schopnost spojení, sloučení, nějaké látky (zde karnosinu) s přebytkem kovů v buňkách a krevním řečišti. Cheláty jsou látky takového charakteru, které jsou schopny játra a ledviny z organismu vyloučit. Chelátová terapie je tradiční klasická detoxikační léčba užívaná především v pracovním lékařství. Proto se užívají různé chelatovné léky, jako penicillamin nebo EDTA (a další) v nitrožilním podání. Tato léčba efektivně odstraňuje těžké kovy (např. olovo) z organismu. Chelátová léčba je však také užívána jako doplňková u mnoha dalších onemocnění (nejen u onemocnění intoxikací těžkými kovy), protože může přinést následující prospěšné účinky:

- rozšiřuje ztžené cévy
- snižuje zvýšený krevní tlak
- snižuje aktivitu volných radikálů
- zvyšuje příjem kyslíku do buněk
- odstraňuje toxické těžké kovy z organismu
- zlepšuje paměť
- odstraňuje bolest v končetinách
- zvyšuje elasticitu cév
- zvyšuje přísun krve do srdce, mozku, orgánů a končetin
- zvyšuje enzymatickou aktivitu

V souvislosti s očkováním může být otázka užití karnosinu zcela klíčová, protože karnosin odstraňuje organické sloučeniny rtuti (thiomersal nebo thimerosal) z dětského organismu. Tyto **organické sloučeniny rtuti** jsou součástí mnoha očkovacích látek jako antimikrobiální konzervační látky, přestože od roku 1930 byly označeny jako toxické substance pro centrální nervový systém. Je proto vhodné pro každou očkovanou osobu, ať dítě nebo dospělý, aby užívala karnosin jako předběžné opatření s cílem odstranit thiomersal z organismu co nejdříve.

Koncem padesátých let byla chelátová terapie pomocí EDTA poměrně oblíbenou metodou při léčbě aterosklerózy – EDTA byla užita k odstranění vápníku ze stěn sklerotických cév s cílem obnovit jejich elasticitu. Tato terapie byla však velmi drahá a zdlouhavá, protože EDTA byla používána v nitrožilních infuzích trvajících kolem 3 hodin a kúra vyžadovala 10 – 20 opakování k očištění cév.

Karnosin jako potravinový doplněk prokazuje stejné chelátující účinky jako EDTA a nabízí tak možnou, ne nákladnou, orální chelatoterapii. Má schopnost chelátovat prooxidativní kovy, jako měď, zinek, železo, a další toxické kovy - arzén, olovo, rtuť, kadmium, nikl.

6. Prevence glykace (glykosylace).

Všichni diabetici jistě znají, co je HbA1c. Jde o **glykosylovaný hemoglobin** (červené

barvivo krvinek), který dává dosti dobrou informaci o hladinách cukru během posledních několika měsíců. Nejnovější výzkumy ukazují, že nejvýznamnější účinky karnosinu jsou pravděpodobně jeho účinky anti-glykační.

Co vlastně glykace je? Každou vteřinu probíhá v celém organismu proces zvaný **glykace** (glykosylace). Tato reakce může být popsána jako **tvorba vazby bílkovinné molekuly na molekulu cukru (glukózy) s následným vznikem poškozených, nefunkčních struktur**. Proces glykace mění strukturu bílkoviny a snižuje tak biologickou aktivitu této bílkoviny. Glykované bílkoviny, které jsou akumulovány v postižených tkáních, jsou spolehlivým ukazatelem onemocnění. Mnoho onemocnění, která jsou vázána na starší věk, jako tvrdnutí artérií, šedý zákal a některé neurologické poruchy jsou, přinejmenším zčásti, atributy glykace.

Karnosin, který brání glykaci, hraje roli také v odstraňování glykovaných bílkovin. Tzv. karnosinylace (proces, kdy se karnosin váže s denaturovanými molekulami) umožňuje odstranit glykované bílkoviny z buněk.

Glykace, v biochemii známá jako tzv. Maillardova reakce, probíhající mezi bílkovinami a glukózou, je považována jako **významný faktor stárnutí a pravděpodobně i zhoubných nádorů, včetně komplikací působených diabetem**. Glukóza je „palivem“ pro glykaci, zákeřné vazby bílkovina/glukóza, která (s následnými kroky včetně tvorby volných radikálů) končí tvorbou **pokročilých konečných produktů glykace AGEs (Advanced Glycation Endproducts)**.

Pozn.: „AGE“ v angličtině znamená „ VĚK, STÁŘÍ“

Jestliže již jsou vytvořeny AGEs, reagují se sousedními bílkovinami za tvorby **patologických zkřížených vazeb (cross-links)**, které působí ztvrdnutí, ztuhnutí tkání. Je diskutováno, že vlastně žádná jiná molekula má tak významný potenciální toxický účinek na bílkoviny, jako pokročilé konečné produkty glykace (AGEs). **U diabetiků se vytváří ohromné množství AGEs** značně dříve v životě než u zdravých jedinců – proces, který zcela rozvrací normální funkce orgánů, jejichž funkce závisí na flexibilitě. Bylo prokázáno, že právě procesy glykace jsou ty, které působí „tvrdnutí“ artérií diabetiků.

AGEs spouštějí celou kaskádu destruktivních procesů, když se navážou na buněčné vazebné struktury. Jedním z takových následků je **50x větší tvorba volných radikálů**. Tak se vlastně diabetes, nemoc urychleného stárnutí, stává žněmi AGEs, a artérie, oční čočka a sítnice, periferní nervy a ledviny jsou specificky atakovány. Zabránění glykace tedy potom znamená, že **poškození např. ledvin** s následnými zánětlivými a degenerativními změnami, je zmírněno. Diabetické krysy, které nebyly léčeny inhibitory glykace (látky potlačující glykaci), vykázaly dvojnásobné poškození ledvinných glomerulů způsobených AGEs, ve srovnání s kontrolní skupinou, léčenou těmito inhibitory.

Katarakta (šedý zákal) – další komplikace diabetu – je také důsledkem procesu glykace. Inhibitory glykace, **jako karnosin a calciumpyruvát**, chrání před tímto poškozením. Suplementace inhibitory glykace tak umožňuje předcházet mnoha odchylkám, které provázejí proces stárnutí. Protože karnosin strukturálně obsazuje místa, která jsou napadána glykací, musí být obětován, aby ochránil cíl. Karnosin také podporuje proteolytické dráhy, tj. odklizení poškozených a nepotřebných, často škodlivých, bílkovin. **Karnosin se anti-glykačními účinky tak může být užitečný v prevenci i léčení**

diabetických komplikací jako katarakta, neuropatie, ateroskleróza a selhání ledvin. Může ale být užitečný pro každého z nás, přestože AGEs nás tak rychle neatakují, jako diabetiky.

7. Prevence karbonylace.

Proč staří lidé, ale i zvířata, vypadají jinak, než mladí. Je to způsobeno hlavně změnami v bílkovinách organismu. Bílkoviny jsou látky, které jsou nejdůležitější pro každodenní fungování žijících organismů. **Proto také jejich modifikace má dramatický vliv na funkce organismu a jeho vzhled.** Množství výzkumných úkolů posledního desetiletí se soustřeďuje na zkoumání bílkovinných modifikací jako nejvýznamnější příčiny stárnutí a degenerativních nemocí. Tyto modifikace (deteriorace, změna struktury apod.) bílkovin jsou následkem oxidací (tedy vlivem volných radikálů) a podobných, návazných, procesů, jako je glykace.

Naše tělo je sestaveno převážně z bílkovin. Protože ale antioxidační systém organismu a další ochranné procesy nemohou kompletně chránit bílkoviny, tyto mají tendenci podstupovat destruktivní změny v průběhu života, to je převážně vlivem volných radikálů, glykace, ale také **procesem zvaným karbonylace.** Jinými slovy, karbonylové skupiny ($>C=O$) se naváží na bílkovinnou molekulu (ale také na molekulu fosfolipidu) – **následkem je rozrušení struktury bílkoviny v procesu zvaném proteolýza.** Jelikož karbonylace bílkovin předchází ztrátě buněčné membránové integrity, je spojena s toxickými procesy vedoucí k buněčnému stárnutí a buněčné smrti.

Většina procesů modifikace bílkovin, jejich „de facto“ denaturace a proteolýza (rozložení), jsou způsobovány oxidací (volné radikály), karbonylací, tvorbou zkřížených vazeb, glykací a tvorbou pokročilých konečných produktů glykace (AGEs), jak bylo popsáno výše. Tyto procesy figurují ale nejen ve všeobecných změnách stárnutí, ale jsou typické pro změny, které se vyskytují při stárnutí pokožky, vzniku šedého zákalu a degenerativních procesech nervových buněk (např. ztráta paměti, demence apod.). Množství vědeckých studií ukazuje na **karnosin jako na efektivní látku, která účinkuje proti všem uvedeným procesům bílkovinné denaturace.** Karnosin reaguje s karbonylovou skupinou a vytváří tzv. **addukt protein-karbonyl-karnosin** a tím chrání tuto bílkovinu a dokonce obrací tento proces v proces obnovení narušené struktury bílkoviny.

Jak to karnosin dokáže? Jednoduše obnoví normální řízení buněčných cyklů. Pro pochopení jak karnosin funguje je možné si představit následovně: každý „motor“ potřebuje pravidelnou výměnu oleje, protože při běhu motoru vznikají různé mikroskopické i větší částice vzniklé opotřebením (třením) povrchu. Olej obsahuje detergenty, které udržují tyto součásti rozpuštěné. Jakmile ale tyto detergenty jsou spotřebovány, dochází k shlukování těchto odpadních látek, tyto pak následně ničí hladký povrch vnitřních součástí motoru, motor ztrácí na výkonu až do úplného selhání. A organismus potřebuje také účinnou metodu odstraňování zbytků přeměny látkové, hlavně zbytků zničených bílkovinných struktur. Toto bílkovinné „bahno, kal“ se hromadí – není-li odklizeno – v buňce a způsobuje, že **funkční životní cykly této buňky jsou zpomalovány až zastaveny.** To také může působit narušení **efektivního buněčného dělení** a, možná ještě významněji, dovolí **další reprodukci této narušené abnormální buňky.** To vede ke **zvýšené chromosomální**

nestabilitě, vedoucí k **degenerativním změnám nebo maligním nádorům**. Jiný možný důsledek je rozvoj buněčné senescence (stárnutí), kdy buňka takovým „opotřebením“ zastaví své dělení. Karbonylace bílkovin se tak stává hlavní podmínkou ukončení života buňky. Karnosin představuje hlavní faktor udržení a zabezpečení intaktních zdravých bílkovin, jejich funkčnosti a včasné obměny.

Karnosin představuje látku, která svými účinky významně převyšuje tradiční antioxidanty, jako je vit. E nebo selen, které nejsou tak efektivní, jak jsme doufali v minulosti. **Tradiční antioxidanty hrají jistě významnou roli v různých procesech odstraňování volných radikálů, avšak nemají žádný efekt na procesy karbonylace a glykace.** Je zcela mimo pochybnost, že otázka vlivu antioxidantů představuje klíčový proces biochemických reakcí chránících před poškozením biologických struktur volnými radikály. Ale očekávat, že tyto tradiční antioxidanty budou chránit před ničivými procesy glykace a karbonylace je asi totéž, jako představit si stavět dům pouze se šroubovákem – jakkoli základním nástrojem, ale zcela neschopným nahradit další nezbytná nářadí.

Karnosin je zcela přírodní, mnohostranný, víceúčelový a univerzální nástroj ochrany bílkovin, který byl evolucí vyvinut k řízení mnoha faktorů kooperujících při procesech degradace bílkovin. Chemické vedlejší reakce, které narušují biologické struktury a funkce v průběhu stárnutí jsou důsledkem toxických vlivů mnoha vlastních a základních prvků chemického složení organismu – kyslíku, cukrů, tuků a esenciálních kovů. Bez těchto biochemických prvků nemůže organismus existovat, ale současná věda o výživě nám v poslední době dává informace lépe porozumět jejich vedlejším účinkům a tak je lépe kontrolovat.

Bílkoviny však nejsou jediné látky, které jsou denaturovány karbonylací – **fosfolipidy jsou karbonylovány také.** Karbonylace fosfolipidů působí **poškození převážně v centrálním a periferním nervovém systému**, což vede k poruchám paměti a vnímání. Karnosin v tomto případě je schopen stejným způsobem (jako u bílkovin) chránit fosfolipidy před karbonylací, event. je také regenerovat, takže není náhodné, že tento „zázračný“ dipeptid je neuvěřitelně významný neuroprotektant (chrání nervové buňky) – viz dále.

Ve sportu a budování svalové hmoty (bodybuilding) je karnosin účasten při detoxikačních procesech odstraňování škodlivých reaktivních aldehydů, které vznikají peroxidací lipidů v kosterních svalech při fyzických vytrvalostních výkonech (sportovci). Karnosin tak chrání svalstvo před poškozením, zvyšuje svalovou sílu a vytrvalost a významně urychluje procesy obnovy po extrémních cvičeních viz další kapitoly.

8. Prospěšný efekt proti stárnutí.

Karnosin má mnoho vysloveně „omlazujících“ prospěšných účinků – až je s podivem, jak taková malá molekula dipeptidu může mít tak ohromující efekt ve smyslu omlazení organismu. **Karnosin má vyjimečnou schopnost omlazovat staré a stárnoucí buňky a přeměňovat je na buňky plně funkční, zdravé.** Dlouho se předpokládalo, že staré buňky nejsou schopné být omlazeny, dokud nebyly známy výsledky studií o účincích karnosinu. Současné poznatky ukazují, že karnosin prodlužuje dobu mezi jednotlivými děleními buňky a zároveň zvyšuje počet dělení. To znamená, že výrazně prodlužuje dobu života každé buňky, přičemž úměra je přímá: čím více karnosinu, tím delší intervaly mezi

děleními a tím více počet dělení.

Karnosin prodlužuje průměrnou dobu života fibroblastů v kulturách, ničí jejich transformované (mutované) formy, chrání před aldehydy a před vznikem fragmentů proteinu β -amyloidu (charakteristické pro Alzheimerovu chorobu) a proti vzniku α -synukleinu vznikajícího u nemoci Parkinsona. Také potlačuje, přinejmenším *in vitro* (ve zkumavce) glykaci proteinů a tvorbu nebezpečných zkřížených vazeb DNA/protein.

Současné výzkumy prokazují, že pacienti užívající karnosin zcela objektivně vypadají po určité době (asi půl roku až jeden rok) mladší, než vypadali před užíváním. To podporuje zjištění provedená při „*in vitro*“ pokusných studiích a experimentálních pracích, potvrzující, že karnosin je schopen omlazovat starší buňky v kulturách, a také pokusy „*in vivo*“, prováděné na pokusných zvířatech, kde karnosin potlačoval viditelné znaky stárnutí. Při těchto studiích **karnosin významně oddaloval rozvoj kožních ulcerací, léze v oblasti kolem očí, lordokyfózu páteře, tady typické projevy stáří.** Navíc, karnosinem suplementované myši nejen „vypadaly“ mladší než myši kontrolní (tj. bez karnosinu), ale dosahovaly **průměrně prodloužení jejich života o 20%**. Jako zajímavost je možné uvést „šeptanou“ zprávu, že i Boris Jelcin (ruský ex-prezident) užíval po nějakou dobu „*ruský supervitamín*“, tj. karnosin, takže vypadal o deset let mladší.

9. Karnosin omlazuje pokožku.

Normální buňky stárnou také ve svých replikačních schopnostech, to je v **množství opakování jejich dělení**. Při každém dělení dochází ke zkracování telomerů DNA (telomera=okrajový komplex DNA s proteinem, který chrání konce chromozómů). Toto zkracování DNA po každém dělení způsobuje v určitém okamžiku vznik tzv. signálu zničení DNA (DNA-damage signal), jenž pak aktivuje p53. Některá chemoterapeutika indukují takový proces rychlého stárnutí buněk u maligních, ale i zdravých buněk. Karnosin, naopak, má velmi účinný vliv zvrátit známky stárnutí v buňkách pokožky (fibroblastech) nacházejících se již v procesu stárnutí a obnovit jejich funkceschopnost spolu s prodloužením jejich životnosti. Tyto funkce jsou typické pro účinky karnosinu zabránit vzniku všech forem škodlivých změn bílkovinných a fosfolipidových molekul, ale také, a to velmi významně, **schopnost karnosinu omezit zkracování telomerů DNA, tj. zabránit poškození DNA**. Limitovaný počet dělení buňky je nazván jako tzv. Hayflickův limit. Je to maximální počet dělení buňky, než dojde k jejímu zničení. Hayflickův limit se tedy týká smrtelnosti buněk. Většina buněk vlastně regeneruje tím způsobem, že se rozdělí na dvě tzv. dceřinné buňky. Již počátkem roku 1961 Dr. Leonard Hayflick prokázal, že **buňky mohou dosáhnout jen určité hranice v počtu jejich dělení, a dále schopnost dělení ztrácí**. V jeho velmi známých experimentech demonstroval, že v kulturách lidských fibroblastů (buňky pojivové tkáně pokožky) jsou tyto schopny se dělit **maximálně 60 – 80x**, přičemž fibroblasty mladých osob byly schopny se dělit **30 – 40x**, kdežto **fibroblasty starších jen 10 – 20x**. Jestliže buňky dosáhnou tohoto „Hayflickova limitu“, nastává jejich soumrak zvaný buněčná senescence, tj. stárnutí. Buňky v senescenci jsou sice stále živé, nedělí se však dále a jsou poškozeny jak ve své struktuře, tak i ve funkceschopnosti. Lidské fibroblasty jsou velmi vhodné pro provádění kultivací a experimentálním studiím v laboratořích. Kultury fibroblastů v senescenci nemohou být

totiž zaměněny s mladými, které se vyznačují tím, že jsou zcela uniformní (jednotné) a tvoří skupiny paralelních vláken. Senescentní fibroblasty naopak jsou zrnitého charakteru, různě velké, tvoří skupiny a jejich vlákna jsou neuspořádaná i rozdílná v délce – ztratily schopnost organizace pravidelných forem. **Tyto významné charakteristiky starých buněk jsou pojmenovány jako senescentní fenotyp (mladé buňky pak představují juvenilní fenotyp).**

Pozoruhodnou sérii pokusů provedli australští vědci vedení Dr. McFarlandem, kteří prokázali, že karnosin omlazuje buňky, které se blíží senescenci. Na jejich pokusech je nejvíce vzrušující fakt, že **prokázali schopnost karnosinu zvrátit známky stárnutí.** Když totiž byly stárnoucí buňky vloženy do kultury obohacené karnosinem, prokázaly nejen změnu fenotypu senescentního do juvenilního, ale také zvýšenou schopnost dělení. Znova projevíly schopnost organizace, staly se uniformní a tvořily organizované skupiny vláken. Když však byly přeneseny zpět na kulturu bez karnosinu, známky senescence se rychle opět objevily. Ty samé buňky byly opět přeneseny na karnosinovou kulturu, kdy opět projevíly juvenilní fenotyp. To bylo opakováno se stejnými buňkami mnohokrát a vždy v médiu s karnosinem tyto buňky změnil fenotyp na juvenilní, v kultuře bez karnosinu fenotyp senescentní. Navíc, karnosin významně prodloužoval životnost starých buněk. Tyto experimenty byly později potvrzeny také britskými vědci vedenými Dr. Alanem Hipkistem, hlavně schopnost prodloužit životnost lidských fibroblastů.

Karnosin oddaluje procesy stárnutí v kulturách lidských fibroblastů a je schopen změnit senescentní fenotyp na fenotyp juvenilní. Jakkoli jsou pozitivní vlastnosti antioxidantů v odklizení volných radikálů, nemohou prokázat vlastnosti proti procesům stárnutí jako karnosin. Jsou to právě přidružené, další vlastnosti karnosinu, které jsou jeho atributy v procesech senescence. Zvláště je zde třeba zmínit, že karnosin je schopen reagovat s karbonylovými skupinami bílkovin, za vzniku „karnosinylovaných“ polypeptidů (adduktů), které potlačují procesy stárnutí a omezují vznik bílkovinných poškození, která jsou typická pro tyto procesy.

Revitalizující účinek karnosinu na fibroblasty také vysvětluje, proč **významně zlepšuje hojení ran po chirurgických zákrocích.**

Co vlastně způsobuje vznik vrásek na kůži? Stárnoucí (senescentní) **buňky pokožky, keratinocyty a fibroblasty**, se díky změnám bílkovinných molekul začnou „chovat“ nenormálně a **akumulují se s věkem v lidské pokožce.** Produkují více metaloproteinázových enzymů, které **ničí bílkoviny v obklopující extracelulární hmotě** (matrix, kde jsou uloženy buňky, mizní uzliny a krevní cévy a další kožní struktury). Produkují také tzv. **adhezní molekuly, které působí ztlustění stěn artérií a jejich ztvrdnutí (arterioskleróza).** Senescentní buňky produkují více dalších degradativních enzymů a prozánětlivých cytokinů s účinky ve vzdálených oblastech organismu (transport krví). Tak může relativně malé množství senescentních buněk způsobit poměrně rozsáhlé změny funkce a integrity pokožky. **Senescentní buňky se také akumulují s věkem ve všech orgánech a tkáních, kde odolávají tzv. apoptóze (programované buněčné smrti) a působí degenerativní procesy stárnutí.** Navíc: narušením mikroskopického životního prostředí mohou být akumulované senescentní buňky jednou z příčin zvýšeného výskytu zhoubných onemocnění u starších lidí.

10. Stárnutí svalů, svalová onemocnění.

Od 20 do 70 let věku se svalová hmota organismu sníží o 20%, stejně se snižuje svalová síla a vytrvalost, takže celkové snížení svalové efektivity je vyšší než 20% a blíží se 40%. Koncentrace karnosinu a jeho antioxidační efekt v tomto období klesne přibližně na polovinu původních hodnot. Tento **pokles obsahu karnosinu ve svalech je s největší pravděpodobností také důvodem věkem způsobeného poklesu svalové hmoty, síly i vytrvalosti.**

Aktivní, silná tzv. rychlá svalová vlákna obsahují velké množství karnosinu, zatímco slabá a atrofická obsahují karnosinu významně méně. Ruský vědec Severin prokázal již v padesátých letech, že **dotčení karnosinu** do tekutiny, kde byly inkubovány izolované vyčerpané svaly, **způsobilo téměř okamžitou obnovu plné svalové energie.** Australský tým Dr. MacFarlana prokázal v současné době, že dotčení **karnosinu zvyšuje sílu a vytrvalost unavených svalů.** Je zajímavé, že suplementace karnosinem je přímo úměrná s výsledným účinkem na svaly: čím více karnosinu je dotčeno, tím je jeho obsah ve svalech vyšší a tím je i vyšší svalová síla a vytrvalost.

Role karnosinu byla také vědecky zkoumána při různých **nervo-svalových onemocněních.** Výsledky těchto studií doporučují suplementaci při těchto onemocněních. **Samozřejmě se neočekává vyléčení těchto velmi vážných onemocnění, ale může snížit oxidativní stres, vždy tato onemocnění provázející, zvýšit kontraktilitu svalů a dodat něco síly a vytrvalosti.** Svaly pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií obsahují jen polovinu karnosinu ve srovnání se svaly zdravých osob, takže případná suplementace karnosinem se přímo nabízí.

Karnosin má významnou úlohu u následujících neuromuskulárních onemocněních:

- ALS (amyotrofická laterální skleróza)
- Duchennova svalová dystrofie
- FSH svalová dystrofie
- Myastenia gravis
- Polymyositis
- Svalová onemocnění způsobená léky (např. statiny, léky na snižování cholesterolu)
- Mitochondriální myopatie (pozdní formy)

11. Karnosin ve sportu.

Ruský vědec E.S. Severin prokázal již v roce 1953, že **karnosin** významně přispívá k fyziologickému vyrovnávání kyselosti (pufrování) v kosterních svalech tím, že **udržuje acidobasickou rovnováhu** v průběhu vysoce intenzivní práce svalů, kdy dochází k přebytku H^+ produkovaného v souvislosti s akumulací kyseliny mléčné – tím výrazně stoupá **kyselost ve svalech, která působí svalovou únavu, snížení síly i vytrvalosti** spolu se zpomalením regenerace. Karnosin představuje 30% celkové pufrovací kapacity organismu. Současné studie potvrdily, že **zvýšená koncentrace karnosinu vede ke zvýšené pufrovací kapacitě** pro H^+ , tj. že karnosin reguluje (pufruje) nitrobuněčnou kyselost (pH). Je důležité, že tuto vlastnost má karnosin, i když se podá **před cvičením.** Je všeobecně známo, že **akumulace kyseliny mléčné v pracujícím svalu způsobuje**

snížení pH, tj. zvýšení kyselosti, což má za následek svalovou únavu až vyčerpání. Také pokles koncentrace karnosinu s věkem vede ke snižování svalové síly a vytrvalosti. Suplementace karnosinem vede tedy ke zvýšení jeho koncentrace a tím k obnovení a zvýšení síly, odolnosti, vytrvalosti a urychlení regenerace.

Karnosin také pomáhá funkci tzv. kalciové pumpy v sarkoplasmatickém retikulu svalových buněk a udržuje kalciové kanály otevřené. Při nedostatku karnosinu pumpa přestává fungovat, kalciové kanály se uzavírají v důsledku vzestupu kyselosti, zvýšení peroxidace lipidů a akumulace malondialdehydu (MDA). Karnosin brání rozvoji těchto škodlivých reakcí a představuje ideální fyziologický doplněk ve sportu. **Karnosin není uznán jako dopingová látka.**

Ve sportu a body-buildingu, karnosin se také podílí na detoxikaci reaktivních aldehydů, vznikajících peroxidací lipidů během svalové práce. Tak karnosin chrání svaly před poškozením, zvyšuje jejich sílu, vytrvalost, odolnost a urychluje procesy regenerace – toto potvrdilo zcela průkazně množství studií.

Výše uvedené vlastnosti karnosinu byly také zkoumány z hlediska množství, jaké je schopno tyto vlastnosti zabezpečit. Studie prokázaly, že **minimální množství je 2.5 mM k zastavení peroxidace lipidů a 1.0 mM k potlačení karbonylace.** Těchto koncentrací je dosaženo při suplementaci karnosinem po **několika měsících** (v jedné studii až po 13 měsících). Při podávání stravy, obsahující **1.8% karnosinu, stoupá jeho koncentrace ve svalech až 5x již po 8 týdnech.** Karnosin tak představuje ideální suplement pro atlety.

12. Poruchy potence.

Produkce oxidu nitratu (NO) v penisu je předpokladem zahájení a udržení erekce. Karnosin je přirozeným substrátem pro NO, jinými slovy organismus vytváří NO z karnosinu. V tomto případě suplementace karnosinem automaticky zlepšuje potenci.

13. Katarakta (šedý zákal).

Karnosin nejen potlačuje tvorbu AGEs – jeden z hlavních příčinných procesů vedoucích ke kataraktě - , ale také chrání normální bílkoviny před toxickými účinky AGEs, které se již rozvinuly. Tyto poznatky jsou poměrně nové, od roku 2000, kdy byly publikovány práce z King's College, University of London (C. Brownson, A.R. Hipkis a další) o účincích karnosinu. Experimenty spočívaly v následujícím: byl vytvořen glykovaný ovalbumin (bílkovina vaječného bílku, který byl znehodnocen glykací účinkem známé látky, která způsobuje glykaci bílkovin, metylglyoxalu). **Takto znehodnocený ovalbumin byl smíchán s a-cristalinem, bílkovinou oční čočky a způsobil tvorbu zkřížených vazeb (cross-linkings) v cristalinu, a tím i jeho neprůhlednost. Karnosin nejen bránil tomuto znehodnocení cristalinu, ale dokonce obnovil jeho strukturu a tím i průhlednost.** Další studie potvrdily také pozitivní účinky karnosinu ve smyslu zlepšení glaukomu (zeleného zákalu) již vyvinutého a jeho prevence. Toto zjištění je velmi důležité také pro pacienty trpící Alzheimerovou a Parkinsonovou nemocí, kteří mají zvýšený výskyt glaukomu. Zcela bezpečně byl prokázán účinek karnosinových očních kapek v oddálení procesů stárnutí oka a vidění, téměř 100% účinnost byla prokázána u případů primární

senilní katarakty a u 80% případů rozvinuté senilní katarakty. Tyto kapky prostupují jak vodní tak lipidové části oka, kdy karnosin působí preventivně i reparativně na světlem indukovaná poškození DNA. V některých zemích jsou karnosinové kapky užívány zcela regulérně jako léčivo mnoha očních nemocí.

14 . Diabetes a jeho komplikace.

Diabetici vylučují močí zvýšená množství cukru a dalších látek, jako bílkoviny, aminokyseliny (arginin, karnosin, taurin apod.), a také magnesium (hořčík) – tím samozřejmě ochuzují organismus trvale o tyto potřebné látky. Při diabetu dochází k **intenzifikaci procesů glykace souběžně se stále se zvyšujícím deficitem karnosinu**, což je jednou z příčin (ne ovšem jedinou), proč artérie diabetiků snadněji podléhají procesu ztlustění jejich stěn a tím rozvoje arteriosklerózy, jejíž výskyt je u diabetiků třikrát vyšší (včetně výskytu infarktů myokardu a mozkových cévních poruch) než u nediabetiků.

Karnosin je látkou, která cestou H3-receptorů autonomního (vegetativního) nervového systému kontroluje hladiny krevního cukru. Testy na zvířatech prokázaly, že gravidní krysy s nedostatkem karnosinu mají výrazně vyšší riziko porodit diabetické potomky. Toto je vysvětlováno **účinkem karnosinu, který zlepšuje glukózovou toleranci** plodu. Tak může karnosin být blahodárným doplňkem pro diabetické matky, protože snižuje riziko onemocnění jejich dětí diabetem.

Karnosin je vhodný pro všechny typy diabetu z důvodů, že **snižuje riziko rozvoje diabetických komplikací, tj.onemocnění srdce, cévních mozkových příhod, arteriosklerózy, poškození ledvin a očních komplikací.**

15. Kardiovaskulární nemoci.

Zdravý srdeční sval (myokard) obsahuje zcela přirozeně určité množství karnosinu. **Suplementace karnosinu však zvyšuje velmi významně (až o 30%) sílu a vytrvalost srdečního svalu.** Ztráta kontraktility (stažlivosti) buněk myokardu je obecnou příčinou úmrtnosti při onemocněních ischemickou chorobou srdce. Na základě současných farmakologických studií, **karnosin zlepšuje kontraktilitu myokardu i během ischemie (nedostatku kyslíku) stejně dobře jako verapamil** (lék-blokátor kalciových kanálů), často předepisovaný jako lék srdečních nemocí. Tak karnosin otvírá zcela nové horizonty při **léčení srdeční nedostatečnosti.**

Prospěšné účinky karnosinu na kardiovaskulární nemoci lze na základě provedených studií shrnout:

- **zvýšení síly stahů srdečního svalu**
- **snížení zvýšeného tlaku krve**
- **ochrana proti nedostatku kyslíku (hypoxie, ischemie) ve tkáních u ischemické choroby srdce**
- **prevence oxidace LDL-cholesterolu, a tak rozvoji arteriosklerózy**

Karnosin tedy může být široce užíván k léčení všech forem snížené účinnosti srdce jako pumpy (reduced heart pumping efficiency). Navíc, karnosin **snižuje hladiny leptinu, hormonu obesity.** Tento hormon je v krvi obézních několikanásobně vyšší a také zvyšuje krevní tlak.

Zajímavé pokusy byly provedeny s cílem odhalit účinek karnosinu na krysy s programovanou hypoxií (nedostatkem kyslíku), tj. vystaveným prostředí s nedostatkem kyslíku a dosažením jejich neschopnosti se hýbat. Oživování pak probíhalo dodáním kyslíku do jejich prostředí. **Krysy léčené karnosinem byly schopné vstát již po 4.3 minutách, neléčené až po 6.3 minutách, což je statistický významný rozdíl.**

Další studie byla provedena na zvířatech s uměle vyvolanou mozkovou mrtvicí (arteriálním uzávěrem jedné z mozkových tepen). Karnosin zde prokázal významné neuroprotektivní účinky (ochrana nervových buněk před poškozením) u ischemizovaných mozků (mozek s nedostatečným zásobením kyslíkem). Krysy suplementované karnosinem prokazovaly více normální EKG, méně akumulovaly kyselinu mléčnou (obecný ukazatel vážnosti poškození) a vykazovaly lepší parametry mozkového prokrvení.

Závěrem je možné konstatovat, že **karnosin je vyjímečným potravinovým doplňkem v prevenci i léčení téměř všech kardiovaskulárních poruch.**

16. Neurologické a psychiatrické poruchy - carnosine jako ochrana nervů.

- **Alzheimerova choroba a mírné poruchy vnímání a rozpoznávání (mild cognitive impairment)**
- **Parkinsonova nemoc**
- **Epilepsie a schizofrenie**
- **Autistická onemocnění**
- **Cévní mozkové poruchy, cévní mozkové příhody (mrtvice)**

Karnosin je **všestranný neuroprotektant (látko chránící nervové buňky)**. Evoluce zabezpečila, že zdravé a mladé nervové buňky mozku obsahují dostatečné množství karnosinu k ochraně těchto velmi vzácných buněk před poškozením a degenerativními změnami. **Ochranné vlastnosti se týkají hlavně antioxidantních účinků karnosinu a prevenci glykace a karbonylace**, jak bylo popsáno výše. Navíc, **karnosin chrání proteasom**, který hraje centrální úlohu v odstraňování škodlivých karbonylovaných bílkovin. Karnosin jednoduše zastavuje proces deformací bílkovin a „dláždí“ cestu k prevenci a zpomalení procesu Alzheimerovy choroby a dalších typů demence a mírných poruch vnímání (mild cognitive impairment).

U chronických nemocí mozku, Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, epilepsie, depresivních poruch, schizofrenie – u všech **převažuje oxidativní stres a již výše popsané souběžné škodlivé degenerativní procesy**, které probíhají u těchto onemocnění v hazardně velkém objemu. Glykace denaturuje bílkoviny a fosfolipidy s následnou produkcí AGEs, které zase jsou „palivem“ pro oxidaci lipidů buněčných membrán. Oxidativní stres zvyšuje aktivitu enzymu fosfolipázy A2 (PLA2), který narušuje mastné kyseliny buněčných membrán, což způsobí narušení membránové integrity a tím těžkou poruchu funkce buňky až její zánik. **Všechny tyto škodlivé reakce zároveň porušují funkci tzv. neurotransmiterů (přenašečů nervových signálů)**. Karnosin snižuje nejen oxidativní stres, ale redukuje škodlivost dalších následných anebo souběžně probíhajících procesů (glykace, karbonylace, AGEs). **Karnosin ale také působí přímo jako neurotransmiter, látka antikonvulzní (proti křečím) a látka chelační (vázání škodlivých těžkých kovů)**. Tím se stává univerzální látkou, chránící před

neurologickými a psychiatrickými syndromy a poruchami.

Alzheimerova nemoc a mírná porucha vnímání (MCI-mild cognitive impairment).

Alzheimerova choroba je degenerativní onemocnění mozku, které působí progresivní poruchu paměti a poznávacích schopností. Nemoc pomalu a neúprosně napadá nervové buňky ve všech částech mozkové kůry, i jejich okolní struktury, s následkem neschopnosti nemocného ovládat emoce, rozlišovat omyly, chyby a vzory, koordinovat pohyby a schopnost zapamatování. V konečných fázích onemocnění ztrácí nemocný zcela paměť a veškeré mentální funkce. **Není známo vyléčení a doposud užívané léky jsou neúčinné.**

Nehledě na progresivní destrukci nervových buněk, je možné detekovat široké spektrum dalších abnormalit u pacientů zemřelých na Alzheimerovu chorobu, včetně extracelulárních (vně buňky) **deposit bílkoviny amyloidu a mikroskopických svazků vláken intracelulárně – uvnitř nervových buněk.** Experimentální práce prokázaly, že karnosin je schopen redukovat nebo kompletně zabránit buněčným poškozením, jejichž příčinou je toxický vliv amyloidu, bílkoviny typické pro Alzheimerovu chorobu. **Beta-amyloid totiž reaguje s určitými RAGE receptory a tím působí poškození nervů i tepen mozku. Karnosin blokuje a inaktivuje beta-amyloid a tak chrání nervové tkáně před rozvojem demence.** Navíc, karnosin chrání mozkové buňky svým neutralizujícím účinkem proti vysoce toxické látce – alfa,beta-nenasycený aldehyd akroleinu – jež vzniká v průběhu peroxidace vícenenasycených lipidů (PUFA). Tato látka velmi pravděpodobně působí jako „toxický druhý posel – toxicological second messenger“ během oxidativního (tj. volnými radikály) ničení buněčných membrán.

Současné výzkumy prokázaly, že také toxický nenasycený crotonaldehyd (CA) se podílí na dalším procesu destruuujícím bílkoviny a fosfolipidy (hlavně buněčných membrán) – karbonylaci, probíhající také vlivem peroxidace lipidů. Protože karnosin bojuje se všemi aldehydy, nabízí se zde možnost vysvětlení jeho dalšího působení jako významného preventivního faktoru u Alzheimerovy choroby a dalších nemocí spjatých s oxidativním stresem.

Karnosin působí preventivně i na další mechanismy provázející Alzheimerovu nemoc. Některé studie prokázaly u této nemoci **zvýšené koncentrace iontů zinku a mědi v mozku nemocných.** Tyto ionty mění pravděpodobně chemickou stavbu normálního beta-amyloidu a jsou příčinou jeho toxicity. Tato změna vyžaduje mírně kyselé prostředí, aby mohla nastat, to je aby došlo k navázání iontů zinku a/nebo mědi na beta-amyloid. Tyto podmínky (kyselé prostředí a zvýšené množství iontů zinku a mědi) se všeobecně vyskytují jako součást zánětlivé reakce na místní poškození. **Karnosin jako vyjimečný „chelátor“ zinku a mědi (i jiných kovů) je schopen tyto kovy odstranit z organismu (jak popsáno výše).** To může znamenat další významnou funkci karnosinu v prevenci a zpomalení vývoje Alzheimerovy nemoci a dalších degenerativních onemocnění mozku.

Mírná porucha vnímání – mild cognitive impairment MCI.

Tato porucha je v současné době popisována jako přechod mezi zdravým stárnutím funkcí vnímání a demencí. Studie, zabývající se problematikou MCI, předpokládají významnou příčinnou mnohočetnost této poruchy spolu s konstatováním, že některé

příčinné procesy jsou podceňovány, jako např. cerebrovaskulární nemoci (nemoci mozkových cév). Při takové mnohočetnosti je ovšem obtížné odhalit prevalenci, prognostiku i eventuální prospěšnost a výhodnost léčby. Zde se nabízí karnosin se svým mocným neuro-protektivním účinkem jako ideální suplement pro osoby s podezřením na rozvíjející se MCI nebo s jeho počínajícími stadii.

Parkinsonova nemoc.

Konečnou příčinou, na atomové úrovni, jsou **toxické volné radikály a jejich toxické metabolity, ničící jisté mozkové buňky.** H_2O_2 (peroxid vodíku) a TCA (tetracanoylphorbolacetate) jsou takovými radikály, schopnými předčasně ničit mozkové buňky. Karnosin je schopný zabránit vzniku těchto radikálů a tak chránit mozkové buňky před jejich poškozením. Dále, tzv. Lewyho částice v mozku nemocných Parkinsonovou nemocí, akumulují látku zvanou **alfa-synuclein, která urychluje proces nemoci.** Alfa-synuclein vzniká za stavu oxidativního stresu – a **karnosin je schopen redukovat jak oxidativní stres, tak akumulaci alfa-synucleinu.** Proto je karnosin již doporučován jako doplňková léčba Parkinsonovy nemoci.

Epilepsie a schizofrenie.

Tyto chronické nemoci také náleží do **velké skupiny onemocnění,** kde se na poškození mozkových buněk **podílí oxidativní stres a karbonylace.** Protože karnosin efektivně potlačuje obě tyto formy reakcí, stává se tak vhodným potravinovým doplňkem léčby těchto pacientů. **Karnosin má významné antikonvulzivní účinky** (působí proti rozvoji křečí), jak bylo prokázáno studii z poslední doby.

Cévní mozkové příhody.

Laboratorní pokusy prokázaly, že **suplementace karnosinem chrání mozkové buňky před poškozením z nedostatku kyslíku (ischémie),** které se projevuje při nebo po náhlém uzávěru některé z mozkových tepen (mrtvice, iktus). Jedna ze studií **prokázala úmrtnost (mortalita) po ischemickém infarktu ve výši 67% krys.** Ve skupině, předléčené karnosinem (tj. suplementace karnosinem byla zahájena ještě před infarktem), byla **mortalita pouze u 30%.** Jiná studie potvrdila podobné výsledky – **mortalita po ischemické atace klesla z 55% na 17%.** Proto stále stoupající počet výzkumných pracovníků zastává názor, že karnosin je prospěšným suplementem pro sekundární prevenci cévních mozkových příhod.

Okruh autistických onemocnění.

Byl to poměrně velký rozruch, když Dr. Michael Chez, neurolog, publikoval výsledky léčení autistických onemocnění (autismus a Aspergerův syndrom). **Od roku 2001 léčil téměř 1000 autistických dětí karnosinem. Jak uvádí, u 80 až 90% se významně zlepšil stav již během 8 týdnů po zahájení léčby.** Podle Dr. Cheze, karnosin působí ve

frontálních částech mozku, kde spojuje své účinky s účinky nervových přenašečů, působících v hlubokých částech mozku. Pozoruhodné výsledky tohoto léčení potvrdily také rodiče autistických dětí, dokonce již první týden po zahájení léčby. **Zlepšení nastalo nejen v komunikativní oblasti, ale i v oblasti chování a sociálních kontaktů. Při léčení dyslektiků bylo prokázáno Dr. Chezem také zlepšení, hlavně v oblasti dovednosti čtení a úrovně pozornosti.** Kromě zprávy o léčení výše uvedeného počtu autistických dětí, provedl Dr. Chez také dvojitě-slepou studii u 31 autistických dětí s podobnými výsledky. Podáváno bylo **400 mg karnosinu denně a nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.**

17. Další zdravotně prospěšné účinky.

Zcela historicky, již v roce **1936, byl karnosin užíván v léčení a prevenci žaludečních vředů.** Současné studie potvrdily, že **karnosin velmi významně potlačuje tvorbu erosi a ulcerací v žaludku i dvanáctníku.** Vředová choroba a ne-ulcerosní poruchy trávení (dyspepsie) trápí miliony lidí celosvětově. Jsou **příčinou vysoké morbidity (nemocnosti) a velkých finančních výdajů na diagnostiku a léčení.** Jednou z primárních příčin je infekce **Helicobacter pylori**, jež se vyskytuje asi u 75% případů onemocnění. Navíc, infikovaní jsou velmi pravděpodobnými přenašeči této infekce na další osoby. **Druhou hlavní příčinou je užívání nesteroidních antirevmatik (NSAID), včetně aspirinu.** Tyto léky potlačují aktivitu prospěšného enzymu **cyclooxygenázy (COX)**, který je odpovědný za **udržení integrity sliznic v horních částech trávicího traktu a za podporu přívodu krve do žaludku.** I přes zavedení moderních nesteroidních antirevmatik s aktivitou hlavně proti jiné formě cyclooxygenázy (inhibitory COX-2), která je hlavně ve chrupavkách kloubů, tyto léčiva zůstávají nebezpečím, i když menším, pro trávicí trakt - ve smyslu zvýšeného rizika vředových komplikací.

Další prospěšné účinky karnosinu jsou:

- **podpora imunitního systému a potlačení zánětlivých procesů**
- **výrazná podpora hojení ran ochrana, proti vlivům záření, včetně potlačení příznaků post-iradiačního syndromu**
- **prevence nádorových nemocí.**

18. Karnosin pro dlouhověkost.

Poměrně rozsáhlý výzkum dokladuje, že **karnosin má významný potenciál proti stárnutí (anti-aging) vzhledem k jeho vyjimečným schopnostem chránit a prodlužovat funkční životaschopnost klíčových stavebních jednotek organismu, tj. buněk, bílkovin, DNA a lipidů.** Karnosin může být zcela právem nazýván látkou dlouhověkosti. A jestliže je tato látka navíc zcela **bezpečná, přirozeně se vyskytující v organismu i ve stravě, a prokázala prodloužení života u zvířat i kulturách lidských buněk, stává se základní látkou programu prodloužení života.**

Jakým způsobem karnosin prodlužuje život? Odpověď na tuto otázku plně neznáme, ale vlastnosti karnosinu ukazují na mechanismy stárnutí buněk a tkání a na anti-aging opatření, která tyto procesy potlačují.

Zajímavé pokusy byly provedeny ruskými vědci koncem 90. let minulého století, kteří

testovali účinky karnosinu proti stárnutí u myši – testovala se průměrná doba života a známky senescence (stárnutí) u myši s urychleným procesem stárnutí. Polovině myši byla podávána pitná voda s karnosinem již od dvou měsíců věku. **U nich karnosin prodloužil život průměrně o 20%** ve srovnání s kontrolní skupinou krmenou bez karnosinu. Navíc, tyto myši s urychleným stárnutím, které mají průměrný život v trvání 15 měsíců, vykazují známky stárnutí průměrně v 10 měsících věku. Myši krmené s přidáním karnosinu byly ještě **bez známek stárnutí ve 12 měsících**. Také jejich srst vykazovala zcela zřetelně známky „mládí“ v tomto věku – **lesklou srst (44% versus 5%) a nižší výskyt kožních ulcerací (typická známka stáří u těchto myši) (14% versus 36%)**. Karnosin také významně **redukoval výskyt páteřní lordokýfózy (patologické zakřivení páteře jako další známky stáří) a kožní léze kolem očí, ale neměl žádný vliv na výskyt rohovkových zákalů**. Avšak nejostřejší kontrast byl patrný v **chování – jen 5% myši bez karnosinu vykazovalo normální chování ve stáří, na rozdíl od 58% s karnosinem**. Byly zkoumány také **biochemické ukazatele stárnutí mozku**. Membrány mozkových buněk karnosinových myši měly statisticky významně **nižší obsah malodialdehydu (MDA), vysoce toxického produktu oxidativních (volnými radikály) poškození membránových lipidů**. Aktivita monoaminoxidázy B byla u karnosinových myši **nižší o 44%, což ukazuje na udržování produkce dopaminu (nervový přenašeč, jehož nedostatek vede k projevům Parkinsonovy nemoci)**. Glutamát vázající se na jeho buněčné receptory byl **dvojnásobný u karnosinových myši**. Protože glutamát je hlavní excitační nervový přenašeč, může to vysvětlovat normalitu chování u myši krmených karnosinem.

Tato studie prokázala, že **karnosin významně zlepšuje příznaky stárnutí ve vzhledu, fyziologickém zdraví, chování i mozkových biochemických ukazatelích, včetně prodloužení života** u geneticky změněných myši s akcelerovaným stárnutím. Autoři této studie, poněkud skromně, uzavírají, že karnosinem krmené myši je možné charakterizovat jako více odolné proti rozvoji příznaků stárnutí.

19. Karnosin jako lék a potravinový doplněk.

Již mnoho let je doporučován velmi široký okruh léčebného využití této pozoruhodné látky. Např. již v roce 1935 jako léčivo **polyarthritidy**, 1936 k léčení **vředové nemoci žaludku a dvanáctníku**.

Několik současných studií doporučuje kombinaci zinku a karnosinu, která má významný ochranný účinek proti různým slizničním dráždivým látkám a vykazuje **léčebný efekt při již vzniklých vředech trávicího traktu**.

Karnosin má **zvláštní vlastnost, že je schopen regulovat buněčné a enzymatické procesy**, když jsou „mimo normu“: jestliže tyto procesy jsou v excesu, tady je potlačuje (**down-regulation**), jsou-li nedostatečné, podporuje je (**up-regulation**) – např. karnosin představuje **antiagregační vlastnosti** (snížení zvýšené krevní srážlivosti, tj. nebezpečí vzniku tromboembolických příhod, „ředí krev“) u nemocných **se zvýšenou srážlivostí**, a naopak **zvyšuje agregační vlastnosti** krevních destiček (**trombocytů**) u lidí **se zvýšenou krvácivostí**.

Karnosin má **ochranný a stabilizační účinek na buněčné membrány**, zvyšuje tak jejich

odolnost i dobu přežití v nepříznivých podmínkách, a tak nabízí možnost jeho **léčebného využití u chemicky indukovaných hemolytických anemiích.**

20. Dávkování.

Bylo prokázáno, že již dávky 50 mg karnosinu efektivně snižují koncentraci moči vylučovaného malondialdehydu (MDA-známka oxidativního stresu). V současné době je doporučené dávkování:

- **pro preventivní účely** a jako součást programů anti-senescence (tj. proti stárnutí) jsou vhodné dávky mezi **100 – 200 mg/den, bez přerušování, trvale**
- jako doplňková léčba **chronických onemocnění**, jako autismus, svalová dystrofie a další, denní dávky **300 – 800 mg/den**
- dávky **1500 – 2000 mg denně** nejsou doporučovány, přestože nevykazují žádné vedlejší příznaky či komplikace, z toho důvodu, že tyto megadávky již nezvyšují významně jeho užitečné účinky. Výjimku tvoří **sportovci**, pro které jsou tyto megadávky velmi užitečné – většinou ale po omezenou dobu trvání sportovní události.

21. Závěr.

Účinky karnosinu vyplývají z předešlého textu. Jen je zde připomenuto několik jeho nejvýznamnějších vlastností:

- bezpečný, přirozeně se vyskytující v organismu a stravě
- protizánětlivý a protinádorový efekt
- univerzální antioxidant a zametač aldehydů
- tlumí toxické účinky hydroxylových, superoxidových a peroxylových radikálů
- dokonalý protektor chromozomů (DNA) před poškozením volnými radikály
- potlačuje efektivně lipidové peroxidace
- výrazně tlumí (přírodní cestou) procesy glykace
- inhibitor vzniku AGEs, chrání bílkoviny před poškozením AGEs
- potlačuje tvorbu zkřížených vazeb bílkovin (cross-linking)
- představuje multifunkční ochran bílkovin a fosfolipidů
- chrání před poškozením bílkovin karbonylací
- inhibuje procesy poškození zdravých bílkovin jejich denaturovanými formami

- pomáhá recyklovat poškozené bílkoviny ochranou proteazómu
- pomáhá zachovat normální obměnu bílkovin
- významně pozitivní efekt u autistických onemocnění
- chrání mozkové buňky před poškozením
- chrání mozkové bílkoviny a biochemické parametry
- účinkuje jako nervový přenašeč
- omlazuje kultivované lidské buňky v senescenci
- prodlužuje dobu života
- chrání před toxickými vlivy těžkých kovů, chelátuje zinek a měď, cheláty zinku a mědi vzniklé působením karnosinu pak rozpouští plaky u Alzheimerovy nemoci (pozitivní efekt těchto chelátů)
- potlačuje vznik zkřížených vazeb beta-amyloidu u Alzheimerovy nemoci a jejich průnik do plaků

22. Literatura

Carnosine - references

Last updated 14.06.2005

1. Abe H. Role of Histidine-Related Compounds as Intracellular Proton Buffering Constituents in Vertebrate Muscle. [Biochemistry \(Mosc\) 2000;65:7](#)
2. Aime S, Digilio G, Bruno E, et al. Modulation of the antioxidant activity of HO* scavengers by albumin binding: a 19F-NMR study. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(4): 962-6. [\[PubMed\]](#)
3. Aldini G, Orioli M, Carini M et al. Profiling histidine-containing dipeptides in rat tissues by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 2004 Dec;39(12):1417-28. [\[PubMed\]](#)
4. An J, Stadnicka A, Kwok WM, Bosnjak ZJ. Contribution of reactive oxygen species to isoflurane-induced sensitization of cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel to pinacidil. *Anesthesiology.* 2004;100(3):575-80. [\[PubMed\]](#)
5. Argirova M, Argirov O. Related Articles, Links Inhibition of ascorbic acid-induced modifications in lens proteins by peptides. *J Pept Sci.* 2003;9(3):170-6. [\[PubMed\]](#)
6. Aerts L, Van Assche FA. Low taurine, gamma-aminobutyric acid and carnosine levels in plasma of diabetic pregnant rats: consequences for the offspring. *J Perinat Med.* 2001;29(1):81-4. [\(PubMed\)](#)
7. Alaghband-Zadeh J, Mehdizadeh S, Khan NS, et al. The natural substrate for nitric oxide synthase activity. *Cell Biochem Funct.* 2001;19(4):277-80. [\(PubMed\)](#)
8. Aldini G, Carini M, Beretta G, et al. Carnosine is a quencher of 4-hydroxy-nonenal: through what mechanism of reaction? *Biochem Biophys Res Commun.* 2002a;298(5):699-706. [\(PubMed\)](#)
9. Aldini G, Granata P, Carini M. Detoxification of cytotoxic alpha,beta-unsaturated aldehydes by carnosine: characterization of conjugated adducts by electrospray ionization tandem mass spectrometry and detection by liquid chromatography/mass spectrometry in rat skeletal muscle. *J Mass Spectrom.* 2002b;37(12):1219-28. [\(PubMed\)](#)
10. Antipov AD, Tiurin VA, Avrova NF, et al. [Protection of the monoamine oxidase in brain synaptosomes by fat- and water-soluble antioxidants during lipid peroxidation] *Biull Eksp Biol Med.* 1989b;107(2):169-71. Russian. [\(PubMed\)](#)
11. Arakawa T, Satoh H, Nakamura A, et al. Effects of zinc L-carnosine on gastric mucosal and cell damage caused by ethanol in rats. Correlation with endogenous prostaglandin E2. *Dig Dis Sci* 1990;35:559-66. [\(PubMed\)](#)
12. Babizhayev MA et al. Efficacy of N-acetylcarnosine in the treatment of cataracts. *Drugs R&D* 2002; 3(2): 87-103.
13. Babizhayev MA et al. N-Acetylcarnosine, a natural histidine-containing dipeptide, as a potent ophthalmic drug in treatment of human cataracts. *Peptides (An International Journal)* 2001, 22(6): 979-994 (USA).
14. Babizhayev MA, Yermakova VN, Deyev AI and Seguin M-C. Imidazole-containing peptidomimetic NACA as a potent drug for the medicinal treatment of age-related cataract in humans. *J Anti-Aging Medicine* 2000; 3, 43-62.
15. Babizhayev MA, Yermakova VN, Semiletov Yu A and Deyev AI The natural histidine-containing dipeptide N-acetylcarnosine as an antioxidant for ophthalmic use. *Biochemistry (Moscow).* 2000;65, 588-598.

16. Babizhayev MA, Yermakova VN, Sakina NL, Evstigneeva RP, Rozhkova EA and Zheltukhina GA N-Acetylcarnosine is a prodrug of L-carnosine in ophthalmic application as antioxidant. *Clin Chim Acta* 1996;254, 1-21.
17. Babizhayev MA, Bozzo Costa E. Composizioni farmaceutiche contenenti N-acetilcarnosina per il trattamento della cataratta. A61K gruppo 37/00 cap 20122 MI 15.10.1993. Italian Patent.
18. Babizhayev MA, Bozzo Costa E. Pharmaceutical compositions containing N-Acetylcarnosine for the treatment of cataract. European Patent PCT/EP 94/03340 10.10.1994 Ref. SCB 238 PCT.
19. Babizhayev MA, Seguin M-C, Gueyene J, Evstigneeva RP, Ageyeva EA and Zheltukhina GA. L-Carnosine (beta-alanyl-L-histidine) and carbinine (beta-alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid peroxidase activities. *Biochem J* 1994;304,509-516.
20. Babizhayev MA. Antioxidant activity of L-carnosine, a natural histidine-containing dipeptide in crystalline lens. *Biochim Biophys Acta* 1989;1004,363-371.
21. Babizhayev MA and Deyev AI. Lens opacity induced by lipid peroxidation products as a model of cataract associated with retinal disease. *Biochim Biophys Acta* 1989;1004, 124-133.
22. Babizhayev MA and Deyev AI. Free radical oxidation of lipid and thiol groups in genesis of cataract. *Biophysics (Biofizika)* 1986;31, 119-125, Pergamon Journals Ltd.
23. Babizhayev MA, Deyev AI and Linberg LF Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. *Mech Ageing Dev* 1988;44, 69-89.
24. Bharadwaj LA, Davies GF, Xavier IJ, Ovsenek N. L-carnosine and verapamil inhibit hypoxia-induced expression of hypoxia inducible factor (HIF-1 alpha) in H9c2 cardiomyoblasts. *Pharmacol Res.* 2002;45(3):175-181. ([PubMed](#))
25. Baran EJ. Metal complexes of carnosine. *Biochemistry (Mosc)* 2000;65(7):789-97 ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
26. Baslow MH. Function of the N-acetyl-L-histidine system in the vertebrate eye. Evidence in support of a role as a molecular water pump. *J Mol Neurosci*, 1998, 10(3), 193-208. ([PubMed](#))
27. Baslow MH, Suckow RF, Berg MJ, et al. Differential expression of carnosine, homocarnosine and N-acetyl-L-histidine hydrolytic activities in cultured rat macroglial cells. *J Mol Neurosci.* 2001;17(3):351-9. ([PubMed](#))
28. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1):135-7. ([PubMed](#))
29. [Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48 \(1\) 1-9.](#)
30. Boldyrev AA. Problems and Perspectives in Studying the Biological Role of Carnosine. [Biochemistry \(Mosc\) 2000;65:7](#)
31. Boldyrev A. Carnosine as a modulator of endogenous Zn(2+) effects. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(3):112-3. ([PubMed](#))
32. Boldyrev A, Abe H. Metabolic transformation of neuropeptide carnosine modifies its biological activity. *Cell Mol Neurobiol.* 1999;19(1):163-75. Review. ([PubMed](#))
33. Boldyrev AA, Gallant SC, Suhkich GT. Carnosine, the protective, anti-aging peptide. *Biosci Rep*, 1999, 19 (6), 581-7. ([PubMed](#))
34. Boldyrev A, Bulygina E, Leinsoo T, et al. Protection of neuronal cells against reactive oxygen species by carnosine and related compounds. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2004;137(1):81-8. ([PubMed](#))
35. Boldyrev AA, Johnson P, Wei Y, et al. Carnosine and taurine protect rat cerebellar granular cells from free radical damage. *Neurosci Lett.* 1999;263(2-3):169-72. ([PubMed](#))

36. Boldyrev AA, Yuneva MO, Sorokina EV et al. Antioxidant systems in tissues of senescence accelerated mice. *Biochemistry (Mosc)*. 2001;66(10):1157-63. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
37. Boldyrev AA, Dupin AM, Bunin AYa, Babizhayev MA and Severin SE. The antioxidative properties of carnosine, a natural histidine containing dipeptide. *Biochem Intern* 15/6, 1987;1105-1113.
38. Boldyrev A, Koudinov A, Berezov T, Carpenter DO. Amyloid-beta induced cell death is independent of free radicals. *J Alzheimers Dis*. 2004;6(6):633-8 ([PubMed](#)).
39. Bonfanti L, Peretto P, De Marchis S et al. Carnosine-related dipeptides in the mammalian brain. *Prog Neurobiol*. 1999 Nov;59(4):333-53. Review. ([PubMed](#))
40. Bringold F, Serrano M. Tumor suppressors and oncogenes in cellular senescence. *Exp Gerontol*. 2000; 35(3):317-29. ([PubMed](#))
41. Brownson C, Hipkiss AR. Carnosine reacts with a glycated protein. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(10):1564-70. ([PubMed](#))
42. Burcham PC, Kuhan YT. Diminished susceptibility to proteolysis after protein modification by the lipid peroxidation product malondialdehyde: inhibitory role for crosslinked and noncrosslinked adducted proteins. *Arch Biochem Biophys*. 1997; 340(2):331-7. ([PubMed](#))
43. Burcham PC, Fontaine F. Extensive protein carbonylation precedes acrolein-mediated cell death in mouse hepatocytes. *J Biochem Mol Toxicol*. 2001;15(6):309-16. ([PubMed](#))
44. Burcham PC, Kerr PG, Fontaine F. The antihypertensive hydralazine is an efficient scavenger of acrolein. *Redox Rep*. 2000;5(1):47-9. ([PubMed](#))
45. Burcham PC, Kaminskas LM, Fontaine FR et al. Aldehyde-sequestering drugs: tools for studying protein damage by lipid peroxidation products. *Toxicology*. 2002;181-182:229-36. ([PubMed](#))
46. Campisi J. Aging and cancer: the double-edged sword of replicative senescence. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45(4):482-8. ([PubMed](#))
47. Campisi J. The role of cellular senescence in skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1998; 3(1):1-5. ([PubMed](#))
48. Campisi J. Cancer, aging and cellular senescence. *In Vivo*. 2000; 14(1):183-8. ([PubMed](#))
49. Campisi J, Leem TH, Fleshner M. Acute stress decreases inflammation at the site of infection. A role for nitric oxide. *Physiol Behav*. 2002;77(2-3):291-9. ([PubMed](#))
50. Carlsen CU, Kroger-Ohlson M, Lund MN et al. Antioxidant properties of carnosine re-evaluated in a ferrylmyoglobin model system and in cooked pork patties. *J Agric Food Chem*. 2002;50(24):7164-8. ([PubMed](#))
51. Chace KV, Carubelli R, Nordquist RE. The role of nonenzymatic glycosylation, transition metals, and free radicals in the formation of collagen aggregates. *Arch Biochem Biophys* 1991;288(2):473-80 ([PubMed](#))
52. Checler F, da Costa CA, Ancolio K, et al. Role of the proteasome in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1502(1):133-8. ([PubMed](#))
53. Chen Y, Ho CT. Effects of carnosine on volatile generation from Maillard reaction of ribose and cysteine. *J Agric Food Chem*. 2002;50(8):2372-6. ([PubMed](#))
54. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C, Komen J. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2002 Nov;17(11):833-7. ([PubMed](#))
55. Ciechanover A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated degradation of cellular proteins in health and disease. *Hepatology*. 2002;35(1):3-6. Review. ([PubMed](#))
56. Cho CH, Ogle CW. A correlative study of the antiulcer effects of zinc sulphate in stressed rats. *Eur J Pharmacol* 1978;48:97-105.
57. Coddou C, Morales B, Huidobro-Toro JP. Neuromodulator role of zinc and copper during

- prolonged ATP applications to P2X4 purinoceptors. *Eur J Pharmacol.* 2003;472(1-2):49-56. [\[PubMed\]](#)
58. Damon BM, Hsu AC, Stark HJ, Dawson MJ. The carnosine C-2 proton's chemical shift reports intracellular pH in oxidative and glycolytic muscle fibers. *Magn Reson Med.* 2003;49(2):233-40. [\(PubMed\)](#)
 59. Decker EA, Livisay SA, Zhou S. Re-evaluation of the Antioxidant Activity of Purified Carnosine. Review. *Biochemistry (Mosc)* 2000;65:7
 60. Decker EA, Ivanov V, Zhu BZ, Frei B. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by carnosine histidine. *J Agric Food Chem.* 2001;49(1):511-6. [\(PubMed\)](#)
 61. Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(20):9363-7. [\(PubMed\)](#)
 62. Dukic-Stefanovic S, Schinzel R, Riederer P, Munch G. AGES in brain ageing: AGE-inhibitors as neuroprotective and anti-dementia drugs? *Biogerontology.* 2001;2(1):19-34. Review. [\(PubMed\)](#)
 63. Dunnett M, Harris RC. Influence of oral beta-alanine and L-histidine supplementation on the carnosine content of the gluteus medius. *Equine Vet J Suppl.* 1999;30:499-504. [\(PubMed\)](#)
 64. Dunnett M, Harris RC, Dunnett CE, Harris PA. Plasma carnosine concentration: diurnal variation and effects of age, exercise and muscle damage. *Equine Vet J Suppl.* 2002;(34): 283-7. [\(PubMed\)](#)
 65. Dupin AM, Stvolinskii SL. [Changes in carnosine levels in muscles working in different regimens of stimulation] *Biokhimiia.* 1986;51(1):160-4. Russian. [\(PubMed\)](#)
 66. Dutka TL, Lamb GD. Effect of carnosine on excitation-concentration coupling in mechanically-skinned rat skeletal muscle. *Journal of muscle research and cell motility.* 2004;25:203–213 [\[Free full text\]](#)
 67. Dzielska-Olczak M, Graczyk-Wojciechowska J, Pakulska W, Zieba R. Influence of doxorubicin and carnosine on the standard 12-lead electrocardiogram in rabbits. *Acta Pol Pharm.* 2004;61 Suppl:56-8 [\[PubMed\]](#)
 68. Fedorova TN, Stvolinsky SL, Bagiyeva GH et al. Neurodegenerative alterations induced by MPTP neurotoxin in senescence accelerated mice essay. *Usp Fiziol Nauk.* 2005 Apr-Jun; 36(2):94-101. Russian. [\[PubMed\]](#)
 69. Ferraris R. P., Diamond J., Kwan W. W. Dietary regulation of intestinal transport of the dipeptide carnosine. *Am. J. Physiol.* 1988;255:G143-G150. [\(PubMed\)](#)
 70. Fontaine FR, Dunlop RA, Petersen DR, Burcham PC. Oxidative bioactivation of crotyl alcohol to the toxic endogenous aldehyde crotonaldehyde: association of protein carbonylation with toxicity in mouse hepatocytes. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(8):1051-8. [\(PubMed\)](#)
 71. Ford HL, Pardee AB. Cancer and the cell cycle. *J Cell Biochem.* 1999; Suppl 32-33:166-72. [\(PubMed\)](#)
 72. Fujii T, Takaoka M, Tsuruoka N, Kiso Y, Tanaka T, Matsumura Y. Dietary supplementation of L-carnosine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Biol Pharm Bull.* 2005 Feb;28(2):361-3 [\[PubMed\]](#)
 73. Gallant S, Semyonova M, Yuneva M. Carnosine as a potential anti-senescence drug. *Biochemistry (Mosc).* 2000;65(7):866-8. [\(PubMed\)](#) [Click "Go to publisher's site" for full text]
 74. Gallant S, Kukley M, Stvolinsky S et al. Effect of carnosine on rats under experimental brain ischemia. *Tohoku J Exp Med.* 2000 Jun;191(2):85-99. [\(PubMed\)](#)
 75. Gamez Navarro HA. Calcio y enfermedades cardiovascular. *Med Crit Venez* 2000;15:17-23.
 76. Gariballa SE, Sinclair, AJ. Carnosine: physiological properties and therapeutic potential.

- Age and Aging, 2000, 29: 207-210. ([PubMed](#))
77. Grune T, Reinheckel T, Davies KJ. Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB J.* 1997; 11(7):526-34.
 78. Gugliucci A. A practical method to study functional impairment of proteins by glycation and effects of inhibitors using current coagulation/fibrinolysis reagent kits. *Clin Biochem.* 2003;36(2):155-8. ([PubMed](#))
 79. Gulewitch W, Amiradgibi S. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* 1900;33;1902-1903
 80. Halliwell B. Gutteridge, JMC. (1999) *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, Oxford- N. Y.
 81. Handa O, Yoshida N, Tanaka Y et al. Inhibitory effect of polaprezinc on the inflammatory response to *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol.* 2002;16(11):785-9. ([PubMed](#))
 82. Harding J, Margolis FL. Denervation in the primary olfactory pathway of mice. III. Effect on enzymes of carnosine metabolism. *Brain Res.* 1976 Jul 9;110(2):351-60. ([PubMed](#))
 83. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1965; 37:614-36.
 84. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961; 25:585-621.
 85. Hershko A. Roles of ubiquitin-mediated proteolysis in cell cycle control. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9(6):788-99.
 86. Hipkiss AR. Is carnosine a naturally occurring suppressor of oxidative damage in olfactory neurones? *Rejuvenation Research.* 2004; Winter 7(4):253-255 ([PubMed](#))
 87. Hipkiss AR, Michaelis J, Syrris P, et al. Strategies for the extension of human life span. *Perspect Hum Biol.* 1995; 1:59-70.
 88. Hipkiss AR. Could carnosine be a naturally-occurring scavenger for acrolein and other reactive aldehydes in the brain? *Neurobiol Aging.* 2002;23(4):645-6. ([PubMed](#))
 89. Hipkiss AR, Brownson C, Bertani MF, et al. Reaction of carnosine with aged proteins: another protective process? *Ann N Y Acad Sci.* 2002;959:285-94. Review. ([PubMed](#))
 90. Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-aging peptide carnosine. *Cell Mol Life Sci.* 2000 a., 57 (5): 747-53. ([PubMed](#))
 91. Hipkiss AR, Brownson C. Carnosine reacts with protein carbonyl groups: another possible role for the anti-ageing peptide? *Biogerontology.* 2000 b;1(3):217-23. Review. ([PubMed](#))
 92. Hipkiss AR, Brownson C, Carrier MJ. Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(13):1431-45. ([PubMed](#))
 93. Hipkiss AR. Biosynthesis, Release, and Uptake of Carnosine in Primary Cultures. Review. [Biochemistry \(Mosc\) 2000 c:65:7](#)
 94. Hipkiss AR. et al. Protective effects of carnosine against MDA-induced toxicity towards cultured rat brain endothelial cells. *Neuroscience Letters.* 1997. 135-138. ([Abstract](#))
 95. Hipkiss AR et al. Protective effects of carnosine against protein modification mediated by malondialdehyde and hypochlorite. *Bioch Biophys Acta* 1998, 1380;46- 54.
 96. Hirsch JD, Grillo M, Margolis FL. Ligand binding studies in the mouse olfactory bulb: identification and characterization of a L- [3H]carnosine binding site. *Brain Res.* 1978;158(2):407-22. ([PubMed](#))
 97. Holden C. Alternative medicine. NIH trial to test chelation therapy. *Science.* 2002 Aug 16;297(5584):1109.
 98. Hollyday R, McFarland GA. A Role for Carnosine in Cellular Maintenance. Review [Biochemistry \(Mosc\) 2000:65:7](#)
 99. Holliday R, McFarland GA. Inhibition of the growth of transformed and neoplastic cells by the dipeptide carnosine. *Br J Cancer.* 1996 Apr;73(8):966-71. ([PubMed](#))
 100. Horning MS, Blakemore LJ, Trombley PQ. Endogenous mechanisms of neuroprotection:

- role of zinc, copper, and carnosine. *Brain Res.* 2000;852(1):56-61. ([PubMed](#))
101. Liisa Hurmeen Liisa Acetaldehyde-induced changes of hemoglobin and immune response against protein acetaldehyde adducts. *Väitöskirja.* 1996. Kansanterveyslaitoksen A-sarja.
102. Jackson MC, Lenney JF. The distribution of carnosine and related dipeptides in rat and human tissues. *Inflamm Res* 1996, 45(3): 132-5.
103. Jin M, Otaka M, Watanabe S. [New therapeutic approaches to peptic ulcer using mucosal protective agents] *Nippon Rinsho.* 2002;60 Suppl 2:377-81. Review.
104. Kang JH, Eum WS. Enhanced oxidative damage by the familial amyotrophic lateral sclerosis-associated Cu,Zn-superoxide dismutase mutants. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Dec 15;1524(2-3):162-70. ([PubMed](#))
105. Kang JH, Kim KS, Choi SY et al. Carnosine and related dipeptides protect human ceruloplasmin against peroxyl radical-mediated modification. *Mol Cells.* 2002;13(3): 498-502.
106. Kang KS, Yun JW, Lee YS. Protective effect of L-carnosine against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate- or hydrogen peroxide-induced apoptosis on v-myc transformed rat liver epithelial cells. *Cancer Lett.* 2002 Apr 8;178(1):53-62. ([PubMed](#))
107. Kang JH, Kim KS, Choi SY et al. Protection by carnosine-related dipeptides against hydrogen peroxide-mediated ceruloplasmin modification. *Mol Cells.* 2002 a.;13(1):107-12. ([PubMed](#))
108. Kang JH, Kim KS. Enhanced oligomerization of the alpha-synuclein mutant by the Cu,Zn-superoxide dismutase and hydrogen peroxide system. *Mol Cells.* 2003 Feb 28;15(1):87-93. ([PubMed](#))
109. Kashimura H, Suzuki K, Hassan M, et al. Polaprezinc, a mucosal protective agent, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:483-7.
110. Katayama S, Ohshita J, Sugaya K. New medicinal treatment for severe gingivostomatitis. *Int J Mol Med* 1998;2:675-9.
111. Keane F, O'Cuinn G. Two broad-specificity dipeptide hydrolysing activities from cytoplasm of guinea pig brain, both of which contain prolinase but neither of which contain carnosinase activity. *Neurosci Res.* 2002 b.;44(1):111-20. ([PubMed](#))
112. Keller JN, Hanni KB, Markesbery WR. Impaired proteasome function in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2000; 75:436-9. ([PubMed](#))
113. Khaspekov LG, Klyushnik TP, Dupin AM et al.. Protective effect of Biolan during ischemic damages to cultured cerebellar granular cells. *Bull Exp Biol Med.* 2002;133(2):136-8. ([PubMed](#))
114. Kim KS, Choi SY, Kwon HY, et al. The ceruloplasmin and hydrogen peroxide system induces alpha-synuclein aggregation in vitro. *Biochimie.* 2002;84(7):625-31. ([PubMed](#))
115. Kivikari Riitta. Buffering capacity of meat. *Väitöskirja* 1997, Helsingin yliopisto, ETK-sarja.
116. Klebanov GI, Teselkin YuO, Babenkova IV et al. Evidence for a direct interaction of superoxide anion radical with carnosine. *Biochem Mol Biol Int.* 1997;43(1):99-106. ([PubMed](#))
117. Klebanov GI, Teselkin YO, Babenkova IV. Effect of carnosine and its components on free-radical reactions. *Membr Cell Biol* 1998;12:89-99. ([PubMed](#))
118. Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, Ames BN. Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988 May; 85(9): 3175-3179 [[Free Full Text](#)]
119. Kudriashov IB, Deev LI, Goncharenko EN, et al. [Radioprotective properties of carnosine] *Radiats Biol Radioecol* 1999;39:268-71 [in Russian].
120. Kynazis M. 1999. Data on file.
121. Lee JW, Miyawaki H, Bobst EV, et al. Improved functional recovery of ischemic rat hearts due to singlet oxygen scavengers histidine and carnosine. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:113-

122. Lee YT, Hsu CC, Lin MH, et al. Histidine and carnosine delay diabetic deterioration in mice and protect human low density lipoprotein against oxidation and glycation. *European Journal of Pharmacology* 2005;513(1-2):145-50 [[PubMed](#)]
123. Liu Y, Xu G, Sayre LM. Carnosine Inhibits (E)-4-Hydroxy-2-nonenal-Induced Protein Cross-Linking: Structural Characterization of Carnosine-HNE Adducts(1). *Chem Res Toxicol.* 2003 Dec;16(12):1589-97. [[PubMed](#)]
124. Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Acrolein is increased in Alzheimer's disease brain and is toxic to primary hippocampal cultures. *Neurobiol Aging* 2001;22(2):187-94. ([PubMed](#))
125. MacFarlane N, McMurray J, O'Dowd JJ, Dargie HJ, Miller DJ. Synergism of histidyl dipeptides as antioxidants. *J Mol Cell Cardiol.* 1991;23(11):1205-7. ([PubMed](#))
126. McGinnis WR Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med.* 2004 Nov-Dec;10(6):22-36 ([PubMed](#))
127. Maichuk UF, Formaziuk VE, Sergienko VI. Development of carnosine eyedrops and assessing their efficacy in corneal diseases. *Vestn Oftalmol,* 1997, 113(6): 27- 31.
128. Marambaud P, Alves da Costa C, Ancolio K, et al. Alzheimer's disease-linked mutation of presenilin 2 (N141I-PS2) drastically lowers APP α secretion: control by the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 252(1):134-8.
129. Maynard LM, Boissonneault GA, Chow CK, Bruckner GG. High levels of dietary carnosine are associated with increased concentrations of carnosine and histidine in rat soleus muscle. *J Nutr.* 2001;131(2):287-90. ([PubMed](#)) Click in the abstract for Free full text.
130. Marchis SD, Modena C, Peretto P et al. Carnosine-related dipeptides in neurons and glia. *Biochemistry (Mosc).* 2000;65(7):824-33. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
131. Margolis FL. Carnosine in the primary olfactory pathway. *Science.* 1974;184(139):909-11
132. McFarland GA, Holliday R. Retardation of the senescence of cultured human diploid fibroblasts by carnosine. *Exp Cell Res,* 1994, 212(2): 167-75. ([PubMed](#))
133. McFarland GA, Holliday R. Further evidence for the rejuvenating effects of the dipeptide L-carnosine on cultured human diploid fibroblast. *Exp Gerontol* 1999 34(1):35-45. ([PubMed](#))
134. Merker K, Sitte N, Grune T. Hydrogen peroxide-mediated protein oxidation in young and old human MRC-5 fibroblasts. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 375(1):50-4.
135. Miller DJ, O'Dowd A. Vascular smooth muscle actions of carnosine as its zinc complex are mediated by histamine H(1) and H(2) receptors. *Biochemistry (Mosc).* 2000 Jul;65(7):798-806. Review. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
136. Mozdzan M, Szemraj J, Rysz J, Nowak D. Antioxidant properties of carnosine re-evaluated with oxidizing systems involving iron and copper ions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 May;96(5):352-60. [[PubMed](#)]
137. Munch G, Mayer S, Michaelis J, et al. Influence of advanced glycation end-products and AGE-inhibitors on nucleation-dependent polymerization of beta-amyloid peptide. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1360(1):17-29.
138. Nagai K, Suda T, Kawasaki K, Yamaguchi Y. Effects of L-carnosine on blood cells and biomembrane. *Nippon Seirigaku Zasshi,* 1990, 52(10): 339-44. [Japanese] ([PubMed](#))
139. Nagai K, Suda T. Immuno-enhancing actions of carnosine and homocarnosine. *Nippon Seirigaku Zasshi,* 1986a, 48 (11):735-40.
140. Nagai K, Suda T; Realization of spontaneous healing function by carnosine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol,* 1988, 10(8): 497-507. ([PubMed](#))
141. Nagai K, Suda T. [Antineoplastic effects of carnosine and beta-alanine--physiological considerations of its antineoplastic effects] *Nippon Seirigaku Zasshi.* 1986;48(11):741-7. Japanese. ([PubMed](#))

142. Nagai K, Suda T, Kawasaki K, Mathuura S. Action of carnosine and beta-alanine on wound healing. *Surgery*. 1986b;100(5):815-21. ([PubMed](#))
143. Nagai K, Suda T, Kawasaki K, Yamaguchi Y. [Acceleration of metabolism of stress-related substances by L-carnosine] *Nippon Seirigaku Zasshi*. 1990;52(7):221-8. Japanese. ([PubMed](#))
144. Nagasawa T, Yonekura T, Nishizawa N, Kitts DD. In vitro and in vivo inhibition of muscle lipid and protein oxidation by carnosine. *Mol Cell Biochem*. 2001;225(1-):29-34. ([PubMed](#))
145. Nevidimova TI, Prokopeva VD, Naidenova NN, Tyulina OV, Bokhan NA. Effect of carnosine on immunocompetent cells from alcoholic patients. *Bull Exp Biol Med*. 2004 Sep;138(3):255-8. English, Russian. [[PubMed](#)]
146. Nguimfack Mbodie PC. [Do the glutamate excitotoxicity theory and potential free radicals implication in schizophrenia aetiopathogenesis provide a new enlightenment to links between: genome, environment and biology in the determinism of that disorder?] *Encephale*. 2002;28(2):147-53. ([PubMed](#))
147. Nijima A, Okui T, Matsumura Y, Yamano T, et al. Effects of L-carnosine on renal sympathetic nerve activity and DOCA-salt hypertension in rats. *Auton Neurosci*. 2002;97(2):99-102. ([PubMed](#))
148. Nikitenko Niu, Shavratskii VKh, Boldyrev AA et al. Effect of carnosine and its derivatives on ADP-induced human platelet aggregation. *Vopr Med Khim*, 1995, 41(1): 41-3.
149. Nishiwaki H, Kato S, Sugamoto S, et al. Ulcerogenic and healing impairing actions of monochloramine in rat stomachs: effects of zinc L-carnosine, polaprezinc. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:183-95.
150. Nordsborg N, Mohr M, Pedersen LD, et al. Muscle interstitial potassium kinetics during intense exhaustive exercise - effect of previous arm exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Mar 27 [[epub ahead of print](#)].
151. Odashima M, Otaka M, Jin M, et al. Induction of a 72-kDa heat-shock protein in cultured rat gastric mucosal cells and rat gastric mucosa by zinc L-carnosine. *Dig Dis Sci*. 2002 Dec;47(12):2799-804. ([PubMed](#))
152. O'Dowd JJ, Robins DJ, Miller DJ. Detection, characterisation, and quantification of carnosine and other histidyl derivatives in cardiac and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1988;967(2):241-9. ([PubMed](#))
153. Otani H, Okumura N, Hashida-Okumura A, Nagai K. Identification and characterization of a mouse dipeptidase that hydrolyzes L-carnosine. *J Biochem (Tokyo)*. 2005;137(2):167-75 [[PubMed](#)]
154. Park Y, Brannan GD, Decker EA. Bioavailability of carnosine from beef. Session 30C, Food Chemistry: Proteins. 2002 Annual Meeting and Food Expo - Anaheim, California [[Full text](#)]

Park YJ, Volpe SL, Decker EA. Quantitation of Carnosine in Humans Plasma after Dietary Consumption of Beef. *J Agric Food Chem*. 2005 Jun 15;53(12):4736-4739.

Pegova A, Abe H, Boldyrev A. Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases. *Comp Biochem Physiol B*. 2000;127(4):443-446. ([PubMed](#))

Peretto P, Luzzati F, Bonfanti L et al. Aminoacyl-histidine dipeptides in the glial cells of the adult rabbit forebrain. *Peptides*. 2000;21(11):1717-24. ([PubMed](#))

Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH Homocarnosine and seizure control in juvenile myoclonic epilepsy and complex partial seizures. *Neurology*. 2001;56(6):709-15. ([PubMed](#))

- Petroff OA, Hyder F, Rothman DL et al. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2000;41(6):675-80. ([PubMed](#))
155. Petropoulos I, Conconi M, Wang X, et al. Increase of oxidatively modified protein is associated with a decrease of proteasome activity and content in aging epidermal cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000; 55(5):B220-7.
156. Petrucci E. The meat in the diet of aged subjects and the antioxidant effects of carnosine. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002;35(Suppl):7-14.
- Preston JE, Hipkiss AR, Himsforth DT, et al. Toxic effects of B-amyloid on immortalised rat brain endothelial cell: protection by carnosine, homocarnosine and B-alanine. *Neuroscience letters* 1998, 242; 105-108. ([PubMed](#))
157. Prenesti E, Berto S, Daniele PG. Ultraviolet spectrophotometric characterization of copper(II) complexes with imidazole N-methyl derivatives of L-histidine in aqueous solution. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2003;59(1):201-7. ([PubMed](#))
158. Price DL, Rhett PM, Thorpe SR, et al. Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors. *J Biol Chem*. 2001;276(52):48967-72. ([PubMed](#)) [Click from abstract to full text]
159. Pubill D, Verdaguer E, Sureda FX, et al. Carnosine prevents methamphetamine-induced gliosis but not dopamine terminal loss in rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;448(2-3):165-8. ([PubMed](#))
160. Quinn PL, Boldyrev AA, Formaziuk VH. Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications. *Mol Aspects Med*, 1992, 13(5):379-444.
161. Reddy VP, Garrett MR, Perry G, Smith MA. Carnosine: a versatile antioxidant and antiglycating agent. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2005 May 4;2005(18):pe12. ([PubMed](#))
162. Reinheckel T, Grune T, Davies KJ. The measurement of protein degradation in response to oxidative stress. *Methods Mol Biol*. 2000;99:49-60. Review. ([PubMed](#))
163. Reinhold JG, Kingsley GR. The chemical composition of voluntary muscle in muscle disease: A comparison of progressive muscular dystrophy with other diseases together with a study of effects of glycine and creatine therapy. *J Clin Invest*. 1938; 17(4): 377-383. [[Free Full Text](#)]
164. Ririe DG, Roberts PR, Shouse MN, Zaloga GP. Vasodilatory actions of the dietary peptide carnosine. *Nutrition*. 2000 Mar;16(3):168-72. ([PubMed](#))
- Roberts PR, Black KW, Santamauro JT. Dietary peptides improve wound healing following surgery. *Nutrition*, 1998, 14(3):266-9. ([PubMed](#))
165. Roberts PR, Zaloga GP. Cardiovascular effects of carnosine. *Biochemistry (Mosc)*. 2000 Jul;65(7):856-61. Review. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
166. Rubtsov AM. Molecular mechanisms of regulation of the activity of sarcoplasmic reticulum Ca-release channels (ryanodine receptors), muscle fatigue, and Severin's phenomenon. *Biochemistry (Mosc)*. 2001 Oct;66(10):1132-43. Review. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
167. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. Advanced glycation end products induce crosslinking of collagen in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1407(3):215-24.
168. Sankarasubbaiyan S, Cooper C, Heilig CW. Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine, and taurine. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(5):1039-43. ([PubMed](#))
169. Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase activators: high affinity isozymes I, II, and IV activators, incorporating a beta-alanyl-histidine scaffold. *J Med Chem*. 2002;45(2): 284-91. ([PubMed](#))
170. Shao L, Li QH, Tan Z. L-Carnosine reduces telomere damage and shortening rate in

- cultured normal fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Nov 12;324(2):931-6. [[PubMed](#)]
171. Schmutte C, Fishel R. Genomic instability: first step to carcinogenesis. *Anticancer Res*. 1999; 19(6A):4665-96. ([PubMed](#))
172. Seidler NW, Yeargans GS. Effects of thermal denaturation on protein glycation. *Life Sci*. 2002 ;70(15):1789-99. ([PubMed](#))
173. Severina IS, Bussygina OG, Pyatakova NV. Carnosine as a Regulator of Soluble Guanylate Cyclase. Review. [Biochemistry \(Mosc\) 2000;65:7](#)
174. Shimizu M. Food-derived peptides and intestinal functions. *Biofactors*. 2004;21(1-4):43-7 [[Abstract](#)]
175. Sitte N, Merker K, von Zglinicki T, et al. Protein oxidation and degradation during proliferative senescence of human MRC-5 fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28(5): 701-8. ([PubMed](#))
176. [Skulachev VP. Problems and Perspectives in Studying the Biological Role of Carnosine \(Introduction of the Guest-Editor\) Biochemistry \(Mosc\) 2000;65:7](#)
177. Smythies J. Redox mechanisms at the glutamate synapse and their significance: a review. *Eur J Pharmacol*. 1999;370(1):1-7. Review. ([PubMed](#))
- Soliman K, El-Ansary A, Mohamed AM. Effect of carnosine administration on metabolic parameters in bilharzia-infected hamsters. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2001;129(1):157-64. ([PubMed](#))
178. Son DO, Satsu H, Kiso Y, Shimizu M. Characterization of carnosine uptake and its physiological function in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Biofactors*. 2004;21(1-4): 395-8. [[Abstract](#)]
179. Stadtman ER, Levine RL. Protein Oxidation *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 899(1): 191 – 208. ([Abstract](#))
180. Steinberg C, Notterman DA. Hemodynamic effects of carnosine in the anesthetized, instrumented, open-chest rat. *Crit Care Med*. 1996;24(12):2042-5. ([PubMed](#))
- Stuerenburg HJ. The roles of carnosine in aging of skeletal muscle and in neuromuscular diseases. *Biochemistry (Mosc)*. 2000 Jul;65(7):862-5. Review. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
- Stuerenburg HJ, Kunze K; Concentrations of free carnosine (a putative membrane-protective antioxidant) in human muscle Biopsies and rat muscles. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1999, 29: 107-113.
181. Stvolinsky SL, Dobrota D. Anti-ischemic activity of carnosine. *Biochemistry (Mosc)*. 2000 Jul;65(7):849-55. Review. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
182. Stvolinsky S, Kukley M, Dobrota D. Carnosine protects rats under global ischemia. *Brain Res Bull*. 2000 Nov 1;53(4):445-8. ([PubMed](#))
183. Suh YH, Checler F. Amyloid precursor protein, presenilins, and alpha-synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev*. 2002 Sep;54(3):469-525. ([PubMed](#))
- Sunderman FW Jr. Nasal toxicity, carcinogenicity, and olfactory uptake of metals. *Ann Clin Lab Sci*. 2001;31(1):3-24. Review. ([PubMed](#))
- Suslina ZA, Federova TN, Maksimova Mlu et al. [Antioxidant therapy in ischemic stroke] *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2000;100(10):34-8 ([PubMed](#))
184. Suzuki Y, Ito O, Mukai N, Takahashi H, Takamatsu K. High Level of Skeletal Muscle

- Carnosine Contributes to the Latter Half of Exercise Performance during 30-s Maximal Cycle Ergometer Sprinting. *Jpn J Physiol.* 2002;52(2):199-205. ([PubMed](#))
185. Tabakman R, Lazarovici P, Kohen R. Neuroprotective effects of carnosine and homocarnosine on pheochromocytoma PC12 cells exposed to ischemia. *J Neurosci Res.* 2002;68(4):463-9. ([PubMed](#))
186. Tameyasu T, Yamada M, Tanaka M, Takahashi S. Effect of zinc-carnosine chelate compound on muscle function in mdx mouse. *Jpn J Physiol.* 2002;52(1):111-20. ([PubMed](#))
Click "go to publisher's sit" in the abstract)
187. Tan KM, Candlish JK. Carnosine and anserine as modulators of neutrophil function. *Clin Lab Haematol*, 1998, 20(4): 239-44.
188. Tanida M, Niijima A, Fukuda Y, et al. Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Oct 21 [[Epub ahead of print](#)]
- Tarnha M, et al. Hydroxyl radical scavenging by carnosine and Cu(ii)-carn)sine complexes. *Int J Radial Biol*, 1999 75(9):1 177-1188.
189. Teufel M, Saudek V, Ledig JP et al. Sequence identification and characterization of human carnosinase and a closely related non- specific dipeptidase. *J Biol Chem.* 2002 Dec 6 [epub ahead of print] Click for "Free full text" in the abstract. ([PubMed](#))
190. Thiel R, Fowkes SW. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses.* 2005;64(3):524-532. [[PubMed](#)]
191. Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996;9(2):69-77 ([PubMed](#))
192. Toufektsian MC, Morel S, Tanguy S, et al. Involvement of reactive oxygen species in cardiac preconditioning in rats. *Antioxid Redox Signal.* 2003 Feb;5(1):115-22. [[PubMed](#)]
193. Trombley PQ, Horning MS, Blakemore LJ. Interactions between carnosine and zinc and copper: implications for neuromodulation and neuroprotection. *Biochemistry (Mosc).* 2000 Jul;65(7):807-16. Review. ([PubMed](#)) [Click "Go to publisher's site" for full text]
- Truitsina IE, Shabanov M, Chikunova BZ, et al. Characterization of the anti-ulcer effectiveness of carnosine. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 1997, 4: 17-20.
194. Yamano T, Niijima A, Iimori S, et al. Effect of L-carnosine on the hyperglycemia caused by intracranial injection of 2-deoxy-D- glucose in rats. *Neurosci Lett.* 2001;313(1-2):78-82. ([PubMed](#))
195. Yeargans GS, Seidler NW. Carnosine promotes the heat denaturation of glycated protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan 3;300(1):75-80. ([PubMed](#))
- Yuneva MO, Bulygina ER, Gallant SC et al. Effect of carnosine on age- induced changes in senescence-accelerated mice. *J Anti-Aging Medicine*, 2: 1999, 337-342. ([PubMed](#))
196. Zaloga GP, Roberts PR, Nelson TE. Carnosine: A novel peptide regulator of intracellular calcium and contractility in cardiac muscle. *New horizons*, 1996;4:26-35
197. Zaloga GP, Roberts PR, Black KW. et al. Carnosine is a novel peptide modulator of intracellular calcium and contractility in cardiac cells. *Am J Physiol.* 1997;272(1 Pt 2):H462-8. ([PubMed](#))
198. Zaloga GP, Siddiqui RA. Biologically active dietary peptides. *Mini Rev Med Chem.* 2004 Oct;4(8):815-21. [[PubMed](#)]
199. West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol.* 1994; 130(1): 87-95.
200. Further references at [PubMed](#), search for 'carnosine'.