

## ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

### ВЛИЯНИЕ КАРНОЗИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЭССЕНЦИАЛЕ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н. Р. Сейфулла<sup>2</sup>, И. Е. Ковалев<sup>1</sup>, Е. А. Рожкова<sup>2</sup>, В. В. Панюшкин<sup>2</sup>

Исследовано влияние карнозина и его комбинации с эссенциале на процессы перекисного окисления липидов и работоспособность беспородных мышей – самцов в стендовом эксперименте. Установлено, что карнозин, эссенциале, витамин Е и особенно комбинация карнозина с эссенциале в различной степени повышают работоспособность экспериментальных животных. Карнозин в используемых дозах обладает выраженным антиоксидантным действием и способствует оптимизации резервных возможностей организма при выполнении интенсивной физической работы. Карнозин не является допингом или его метаболитом и может рекомендоваться как средство для коррекции физической работоспособности.

**Ключевые слова:** карнозин, эссенциале,  $\alpha$ -токоферол, перекисное окисление липидов, физическая работоспособность

#### ВВЕДЕНИЕ

В связи с большой ролью свободнорадикальных процессов при различных заболеваниях, изучение антиоксидантных свойств природных и синтетических соединений стало в настоящее время предметом многих исследований.

Перспективным средством фармакологической коррекции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при чрезмерных физических нагрузках является карнозин ( $\beta$ -аланил-*L*-гистидин), наиболее изученный представитель группы гистидинсодержащих дипептидов (ГСД). Он обладает широким спектром биологической активности, в значительных количествах представлен в скелетных мышцах, миокарде и нервной ткани. Образуется в тканях поперечно-полосатых мышц при ферментативной конденсации  $\beta$ -аланина и гистидина. Содержание эндогенного карнозина в некоторых скелетных мышцах достигает 1 % влажной ткани или до 3 % в пересчете на сухую ткань [2]. Карнозин благоприятно влияет на сократительную и ферментативную активность миофибриллярных белков, активизирует актомиозиновую АТФ-азу и Mg-активируемую АТФ-азу миофибрилл, активизирует миозиновую АТФ-азу [2]. В основе этих эффектов лежит его способность связывать кальций. Карнозин облегчает и восстанавливает передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, участвуя в контроле за формированием возбуждения на мембране мышечных волокон [7].

Помимо указанных эффектов биологическая активность карнозина обусловлена рядом других свойств. Он является важным физиологическим буфером рН в активно гликолизирующих тканях [2], что особенно важно для нормального функционирования митохондриального ретикулула.

Целью настоящего исследования явилось изучение процессов перекисного окисления липидов и работоспособности у экспериментальных животных при экзогенном введении карнозина и препаратов сравнения.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на белых беспородных мышках, которые содержались в условиях лабораторного вивария в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных.

В качестве модели интенсивной физической нагрузки использовали трехнедельное ежедневное плавание мышей в воде при температуре 38 °С с грузом 5 % от массы тела, укрепленным на корне хвоста (нагрузка смешанного аэробно-анаэробного типа) [1]. Оценку уровня физической работоспособности проводили исходно (1-й день эксперимента) и на 7-й, 14-й и 21-й день. У животных контрольной группы ежедневное плавание проводилось без фармакологической коррекции. В опытных группах на фоне плавания с 1-го по 21-й день эксперимента мышам внутрибрюшинно вводили карнозин (10 мг/кг),  $\alpha$ -токоферол (10 мг/кг), эссенциале (10 мг/кг в пересчете на витамин Е) или комбинацию карнозин + эссенциале (в указанных дозах).

У части животных до начала ежедневного плавания (1-й день эксперимента) и по его окончании (21-й день) определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах, концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) в плазме, активность каталазы в плазме крови и эритроцитах, активность глутатионпероксидазы (ГТПО) эритроцитов и общую антиоксидантную активность (АОА) крови. При этом кровь от 10 животных собирали в одну пробирку, по каждому параметру проводили 10 измерений ( $n = 10$ ) по общепринятым методам. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента [7].

<sup>1</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва.

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр спортивной медицины, Москва, 107120, Земляной вал, 53.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных экспериментов, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что уровень физической работоспособности мышечной в контроле достоверно снижался вследствие ежедневных чрезмерных нагрузок по сравнению с исходным значением, начиная с 14-го дня эксперимента на 53,3 % ( $p_1 < 0,05$ ), достигая минимума на 21-й день наблюдения на 84,4 % ( $p_1 < 0,01$ ).

Курсовое внутривнутрибрюшинное введение экспериментальным животным изучаемых антиоксидантных препаратов приводило к достоверному увеличению продолжительности плавания животных в режиме тестирующей нагрузки. Применение  $\alpha$ -токоферола и эссенциале достоверно предотвращало снижение работоспособности мышечной, повышая ее по сравнению с контролем на 14-й и 21-й дни ( $p_2 < 0,01$ ), а по сравнению с исходным уровнем — на 21-й день тренировок ( $p_1 < 0,05$ ).

Из изученных препаратов карнозин наиболее активно стимулировал физическую работоспособность животных, достоверно увеличивая продолжительность плавания мышечной с грузом по сравнению с контролем и с исходным уровнем на 14-й ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ) и 21-й ( $p_{1,2} < 0,01$ ) дни опыта. Прирост средней продолжительности плавания составлял по сравнению с исходным уровнем: на 14-й день тренировок 69,7 %, на 21-й день — 115,9 %. При одновременном использовании карнозина и эссенциале отмечалось кумулятивное действие препаратов, дополнительно повышающих физическую работоспособность животных. Средний прирост работоспособности мышечной по сравнению с исходным уровнем при введении этой комбинации препаратов на 14-й и 21-й день составил 94,6 и 160,5 % соответственно ( $p_1 < 0,01$ ).

Влияние препаратов на интенсивность перекислительных процессов в организме животных при хронических чрезмерных физических нагрузках представлено в табл. 2. Состояние хронического перенапряжения у мышечной сопровождалось существенной активацией процессов ПОЛ и угнетением системы антиоксидантной защиты организма (САОЗО). Хронические физические перегрузки сопровождалась достоверным повышением содержания продуктов ПОЛ: МДА в плазме и эритроцитах ( $p_1 < 0,01$ ), ДК в плазме ( $p_1 < 0,01$ ), угнетением активности антиокислительных ферментов каталазы и ГТПО в эритроцитах, а также общей АОА крови подопытных мышечной ( $p_1 < 0,05$ ). Достоверных изменений в активности каталазы плазмы (существенно более низкой, чем в эритроцитах) в результате физической перегрузки не наблюдали.

Все изученные антиоксидантные препараты существенно ослабляли негативное влияние хронического физического перенапряжения мышечной на антиоксидантный статус организма. При их использовании достоверно уменьшались подъемы уровня МДА в плазме и эритроцитах, ДК в плазме, а также достоверно компенсировалось угнетение активности антиокислитель-

ных ферментов каталазы и ГТПО в эритроцитах и общей АОА крови.

Курсовое применение  $\alpha$ -токоферола достоверно снижало наблюдаемое в контроле угнетение активности каталазы эритроцитов к 21-му дню эксперимента ( $p_2 < 0,05$ ), уровень МДА и ДК плазмы становился меньше. Более эффективным средством профилактики переокислительного стресса был препарат эссенциале. Его использование дополнительно предотвращало подъем в результате хронической физической перегрузки уровня МДА эритроцитов ( $p_2 < 0,05$ ) и угнетение в них активности каталазы ( $p_2 < 0,01$ ). Использование эссенциале на фоне ежедневных чрезмерных физических нагрузок приводило к достоверному повышению такого интегрального показателя САОЗО, как АОА крови на 8,9 % ( $p_2 < 0,05$ ).

Наиболее эффективными антиоксидантами в условиях данной экспериментальной модели были карнозин и, в особенности, его комбинация с эссенциале. Их применение не только устраняло все негативные последствия чрезмерной физической нагрузки для активности процессов ПОЛ в организме животных, но и дополнительно стимулировало САОЗО. В результате курсового применения комбинации карнозин + эссенциале по окончании периода хронического физического перенапряжения животных отмечалось достоверное снижение концентрации МДА в плазме крови и эритроцитах и содержания ДК в плазме ( $p_{1,2} < 0,05$ ), а также достоверное повышение активности каталазы ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ) и ГТПО эритроцитов ( $p_{1,2} < 0,05$ ) и общей АОА крови ( $p_{1,2} < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, карнозин, эссенциале и  $\alpha$ -токоферол пропорционально их антиоксидантному действию повышают работоспособность и защитные свойства при чрезмерных физических нагрузках эксперимента-

Таблица 1. Влияние антиоксидантных препаратов на продолжительность плавания мышечной с грузом 5 % от массы тела на 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни ежедневных чрезмерных тренировок (в мин,  $M \pm m$ ,  $n = 10$ ).

Группа животных	1-й день	7-й день	14-й день	21-й день
Контроль	13,5 ± 3,1	10,2 ± 3,0	6,3 ± 2,0 $p_1 < 0,05$	2,1 ± 0,3 $p_1 < 0,01$
Карнозин	13,2 ± 3,7	14,6 ± 2,2	22,4 ± 1,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	28,5 ± 2,6 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
$\alpha$ -Токоферол	13,0 ± 3,3	12,5 ± 2,5	15,5 ± 2,2 $p_2 < 0,01$	19,8 ± 1,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Эссенциале	13,8 ± 3,8	14,5 ± 2,7	18,4 ± 2,0 $p_2 < 0,01$	22,9 ± 1,6 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Карнозин + эссенциале	12,9 ± 3,5	15,5 ± 2,5	25,1 ± 2,0 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	33,6 ± 1,5 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Применение. Здесь и в табл. 2 различия достоверны по сравнению:  $p_1$  — с исходным уровнем,  $p_2$  — с контролем.

Таблица 2. Влияние карнозина,  $\alpha$ -токоферола и эссенциале на активность перекислительных процессов в организме мышей при хроническом физическом перенапряжении ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Показатель	Исходные значения	21-й день				
		контроль	$\alpha$ -токоферол	эссенциале	карнозин	карнозин + эссенциале
МДА эритроцитов, ммоль/л	13,25 $\pm$ 0,30	25,86 $\pm$ 0,39 $p_1 < 0,01$	21,64 $\pm$ 0,33 $p_1 < 0,01$	14,16 $\pm$ 0,37 $p_2 < 0,05$	13,10 $\pm$ 0,30 $p_2 < 0,05$	9,70 $\pm$ 0,3 $p_2 < 0,05$
МДА плазмы, ммоль/л	3,88 $\pm$ 0,13	12,53 $\pm$ 0,20 $p_1 < 0,01$	9,72 $\pm$ 0,17 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	7,14 $\pm$ 0,18 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,60 $\pm$ 0,20 $p_2 < 0,05$	3,80 $\pm$ 0,16 $p_2 < 0,05$
ДК плазмы, мл <sup>-1</sup>	3,35 $\pm$ 0,11	7,18 $\pm$ 0,17 $p_1 < 0,01$	6,68 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,18 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	3,75 $\pm$ 0,17 $p_2 < 0,05$	2,31 $\pm$ 0,10 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Каталаза эритроцитов, мккат/с · л	2,53 $\pm$ 0,04	0,37 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,01$	1,11 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,13 $\pm$ 0,08 $p_2 < 0,01$	2,74 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	2,86 $\pm$ 0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Каталаза плазмы, мккат/с · л	0,090 $\pm$ 0,004	0,085 $\pm$ 0,004	0,080 $\pm$ 0,01	0,076 $\pm$ 0,008	0,087 $\pm$ 0,009	0,090 $\pm$ 0,005
ГТПО эритроцитов, мкмоль/г · мин	54,3 $\pm$ 2,8	43,2 $\pm$ 2,6 $p_1 < 0,05$	53,5 $\pm$ 2,6	53,5 $\pm$ 2,6	58,4 $\pm$ 2,2 $p_2 < 0,05$	59,7 $\pm$ 2,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АОА крови, %	18,4 $\pm$ 2,0	13,1 $\pm$ 1,5 $p_1 < 0,05$	16,8 $\pm$ 2,2	19,4 $\pm$ 2,0 $p_2 < 0,05$	22,3 $\pm$ 1,6 $p_2 < 0,05$	24,1 $\pm$ 1,5 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

льных животных. Полученные результаты свидетельствуют, что сочетание карнозина и эссенциале в большей степени, чем другие антиоксиданты, может быть перспективно для профилактики и лечения состояния перенапряжения.

## ВЫВОДЫ

1. Карнозин, эссенциале, витамин Е и комбинация карнозина с эссенциале в различной степени повышают работоспособность экспериментальных животных.

2. Карнозин и его сочетание с эссенциале в используемых дозах оказывают выраженное антиоксидантное действие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Аулик, *Определение физической работоспособности в клинике и спорте*, Медицина (1990).

2. А. А. Болдырев, *Карнозин. Биологическое значение и возможность применения в медицине*, Изд-во МГУ, Москва (1998).

3. А. И. Метелкин, *Лабораторные животные*, БМЭ, сс. 13 – 169 (1960).

4. Р. Д. Сейфулла, З. Г. Орджоникидзе, *Лекарства и БАД в спорте*, Литтерра, Москва (2003).

5. С. В. Усик, Р. И. Ленкова, *Физиол. ж.*, 67(9), 1370 – 1374 (1991).

6. Г. И. Клебанов, Ю. О. Тесемкин, И. В. Бабенкова, О. Б. Любичкий, *Биологические мембраны*, 12(1), 89 – 99 (1998).

7. Д. Ю. Романовский, У. М. Маликов, *Нейрохимия*, (2004).

8. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического Эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).

9. И. Г. Борисова, *Автореф. канд. биол. наук*, Москва (1988).

Поступила 16.11.04

## EFFECT OF CARNOSINE AND ITS COMBINATION WITH ESSENTIALE ON LIPID PEROXIDATION AND WORK CAPACITY OF EXPERIMENTAL ANIMALS

N. R. Seifulla<sup>1</sup>, I. E. Kovalev<sup>2</sup>, E. A. Rozhkova<sup>1</sup>, and V. V. Panyushkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Scientific-Practical Center of Sport Medicine, Zemlyanoi Val 8, Moscow, 107120 Russia;

<sup>2</sup> Research Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The effects of carnosine and its combination with essentialle on the processes of lipid peroxidation (LPO) and on the work capacity have been studied in mice. The administration of carnosine, essentialle, and vitamin E, increased the work capacity of laboratory mice to a different extent, the effect being most pronounced for a mixture of carnosine and essentialle. Carnosine in the dose range studied exhibited a pronounced antioxidant effect with respect to LPO and optimized the potential of the organism in the course of intensive physical activity. This drug is not a doping and can be recommended as a means of improvement of the physical capacity.