

ROČNÍK LXIV • ISSN 0457-4214

6/2015

Odborný časopis
Slovenskej zdravotníckej univerzity
v Bratislave



SLOVENSKÁ
ZDRAVOTNÍCKA
UNIVERZITA



Indexed in Embase/Excerpta Medica pharmacological and biomedical database
Indexed in Scopus (www.scopus.com)

2 KREDITY
SACCME
autodidaktický test

Lekársky obzor

KARNOZÍN AKO POTENCIÁLNE LIEČIVO V MEDICÍNE

Carnosine as a potential drug in medicine

¹Jana BELLOVÁ, ^{1, 2, 3, 4}Peter CELEC

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Ústav molekulárnej biomedicíny, Bratislava, prednosta doc. MUDr. Ing. RNDr. P. Celec, PhD., MPH, ²UK v Bratislave, LF, Ústav patologickej fyziológie, prednosta prof. MUDr. M. Bernadič, CSc.,

³UK v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra molekulárnej biológie, vedúci prof. RNDr. J. Turňa, CSc., ⁴Slovenská akadémia vied, Molekulárnomedicínske centrum, riaditeľ MUDr. M. Vlček, PhD.

SÚHRN

Karnozín (β -alanyl-L-histidín) patrí medzi prírodné imidazolové dipeptidy. Vyskytuje sa predovšetkým v kostrovom, srdcovom svalom a mozgu väčšiny stavovcov a niektorých bezstavovcov. Jeho syntézu katalyzuje enzym karnozínsyntáz, peptidáza označená ako karnozináza zodpovedá zasa za jeho hydrolyzu. Karnozín má úlohu pri vychytávaní voľných radikálov a má aj potvrdené antioxidačné vlastnosti. Okrem toho inhibuje glykáciu, proliferáciu buniek, má protizápalové a protirakovinové účinky. Intenzívny výskum sa venuje najmä detailnému charakterizovaniu vzťahu karnozínu k mnohym typom ochorení, napríklad neurodegeneratívnym poškodeniam (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, schizofrénia, autizmus), k ochoreniam obličiek, k diabetu alebo ischémii. Terapeutický potenciál karnozínu sa preto veľmi často testuje na rôznych zvieracích modeloch alebo chorých pacientoch. Cieľom tohto prehľadového článku je zosumarizovať doterajšie vedecké poznatky o karnozíne, jeho funkcii a možnostiach využitia pri liečbe rôznych chorôb. Práca hovorí aj o význame sérovej a tkanivovej karnozinázy, enzýmov, ktoré zodpovedajú za degradáciu karnozínu na β -alanín a L-histidín.

Kľúčové slová: karnozín, karnozináza, antioxidant, diabetes mellitus, rakovina.

Lek Obzor (Med Horizon), 64, 2015, č. 6, s. 224 – 228.

SUMMARY

Carnosine (β -alanyl-L-histidine) is a natural imidazole dipeptide abundant in skeletal muscle, heart muscle and brain of most vertebrates and some invertebrates. The formation of carnosine is catalyzed by carnosine synthase, peptidase carnosinase is responsible for its hydrolysis. Carnosine acts as a free radical scavenger and possesses antioxidant properties; has been proposed as a naturally occurring anti-glycation, anti-proliferation, anti-inflammation, anti-tumor agent. Intense research has provided detailed knowledge about relation between carnosine and many diseases like neurodegenerative disorders (Alzheimer, Parkinson, schizophrenia, autism), renal disease, diabetes or ischemia. For these reasons, the therapeutic potential of carnosine supplementation has been tested in numerous studies in animal models, as well as in human. The aim of this review is to summarize scientific knowledge on the function of carnosine, with focus on its possibilities in medicine. Moreover, the enzymes degrading carnosine into L-histidine and β -alanine are described in this review.

Key words: carnosine, carnosinase, antioxidant, diabetes mellitus, cancer.

Lek Obzor (Med Horizon), 2015, 64(6), p. 224-228.

Úvod

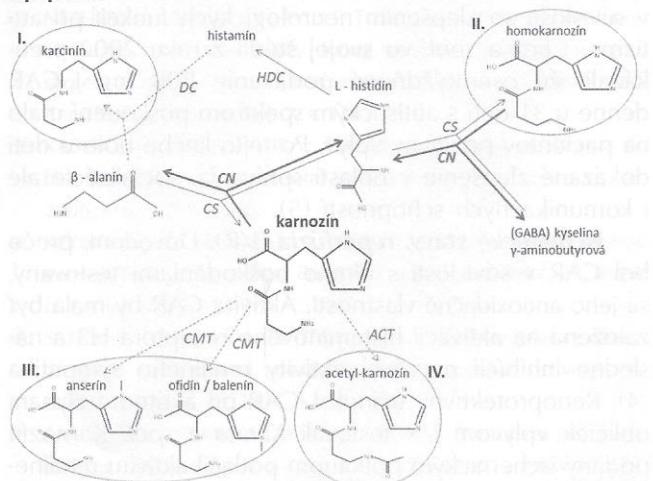
Karnozín (CAR) je prírodný imidazolový dipeptid, ktorý pozostáva z β -alanínu a L-histidínu. Do skupiny histidínových proteínov zaraďujeme aj jeho analógy: homokarnozín (γ -aminobutyryl-L-histidín, HCAR), acetyl-karnozín, karcinín, anserín (β -alanyl-3-metyl-histidín, ANS) objavený v svalstve husí a kurčiat, balení nájdený v svaloch veľryby a ofidín objavený v svalstve hadov (obr. 1). U ľudí je hlavným zdrojom histidínových dipeptídov pravdepodobne strava (2, 4). V rámci metabolizmu CAR sa uplatňujú viaceré enzymy (obr. 1). Karnozínsyntáza (CS) je ATP-dependentná ligáza s vlastnosťami metaloenzýmu regulujúca syntézu karnozínu.

Pri reakcii dochádza k hydrolyze ATP na ADP+Pi. Roku 2010 bola kompletne identifikovaná CS z kurčaťa

a následne bol identifikovaný cicavčí gén **ATPGD1** ako pravdepodobný gén syntázy (8). Karnozínmetyltransferáza zodpovedá za syntézu metylovaných foriem karnozínu. Okrem uvedených enzýmov existujú aj transportéry, ktoré sú schopné prenášať CAR cez bunkovú membránu. Má to význam napr. v čreve, kde dochádza k vstrebataniu rôznych živín. Karnozináze, ďalšiemu enzymu, sa venujeme v samostatnej kapitole. Podľa mnohých štúdií má CAR viaceré pozitívne účinky na organizmy, preto treba udržať jeho aktivitu čo najdlhšie; napr. zábraním jeho hydrolyzy karnozinázou, zabezpečením jeho lipofilnosti, elimináciou vedľajších efektov pri jeho externom podávaní a ī. Najnovšie sa v štúdiách často používa D-CAR namiesto jeho L-stereoizoméru, pretože nie je tak ľahko hydrolyzovaný a prekračuje aj krvno-mozgovú bariéru (23).

Obrázok 1. Štruktúra a metabolizmus karnozínu a jemu podobných dipeptidov

Figure 1. Structure and metabolism of carnosine and its related dipeptides



Legenda: Analógy karnozínu (zobrazené v krúžkoch): I. – histidínový zvyšok je tu nahradený histamínovým; II. – alanín je nahradený GABA; III. – metylované analógy; IV. – acetylovaná forma karnozínu. Enzymy (kurzívou pri šípkach): CN – karnozináza; CS – karnozínsyntázta; DC – dekarboxyláza; HDC – histidínová dekarboxyláza; CMT – karnozínmetyltransferáza; ACT – acetiláza. Plné šípky: dobre opísané reakcie u človeka; Prerušované šípky: doteraz slabo preštudované reakcie, prípadne u človeka neprítomné. Upravené podľa 4.

Výskyt karnozínu v organizmoch a tkanivách

Karnozín a jeho analógy sú prítomné pravdepodobne len u živočíchov, resp. zatiaľ nikto ešte nepotvrdil ich výskyt v rastlinách, hubách či iných eukaryotických organizmoch. Našli sa len u stavovcov a niektorých bezstavovcov (kraby, krevety, ustrice). V rozsiahlej prehľadej štúdii Boldyrev a spol. porovnávali distribúciu jednotlivých histidínových peptídov v živočíšnej ríši (4).

Niektoré výsledky je vhodné spomenúť. U cicavcov boli jedny z najvyšších hodnôt dipeptídov nájdené v kostrovom svale klokana a modrej veľryby a naopak, najnižšie u myší a vačice. Jediným z cicavcov, ktorý nemá žiadny z metylovaných analógov, je človek. Opačnou výnimkou je napr. ošípaná, ktorá exprimuje spolu s CAR aj obe metylované formy. Karnozín a jeho analógy sú prítomné najmä v kostrovom (u cicavcov 99 % celkového množstva), srdcovej svale a mozgu (10- až 1000-násobne menej ako v svale) (22). Koncentrácie svalového CAR môžu byť ovplyvnené vekom, zdravotným stavom, ale aj fyzickou aktivitou, či znížením príjmu potravy (21).

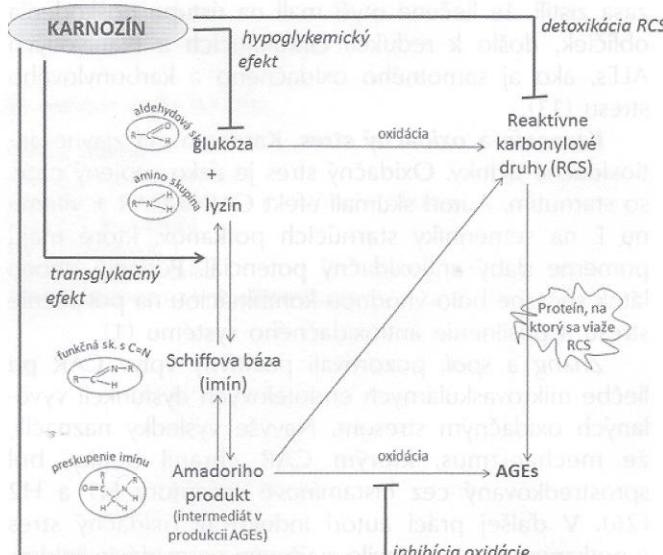
Funkcia a aktivita karnozínu

Funkcia tohto dipeptídu nie je zatiaľ úplne jednoznačná. Pretože pKa hodnoty CAR sú veľmi blízko k 7,0, predpokladá sa jeho pufrovacia aktivita (22). Je to zároveň aj veľmi účinné chelatačné činidlo; tvorí komplexy s kovovými iónmi Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} . In vivo sa napr. zistilo, že CAR-zinkový komplex (Polaprezinc; Z-103) pozitívne pôsobí pri hojení žalúdkových vredov a je efektívny aj pri gastrítidach vyvolaných *Helicobacter pylori* (19). V súvislosti s chelataciou má CAR vzťah aj k neurotoxicite. Meďou a zinkom indukovaná neuroto-

xicita môže byť znížená alebo úplne potlačená týmto histidínovým dipeptidom (3). Karnozín je aj potenciálnym endogénnym antioxidantom, inhibuje glykozyláciu proteínov, napomáha pri vyrovnávaní sa s oxidačným stresom a pri odstraňovaní voľných radikálov NO (26). Treba však spomenúť aj jeho schopnosť inhibovať metastázy (20).

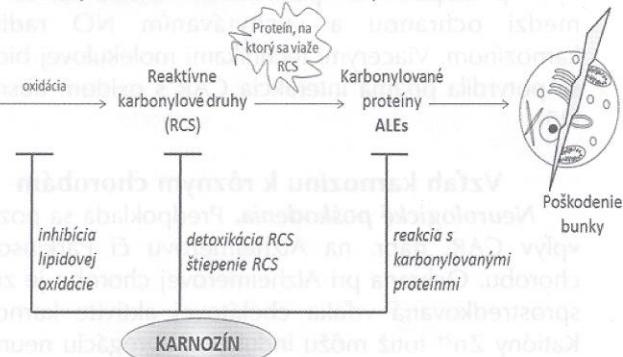
Karnozín a karbonylový stres. Karbonylové zlúčeniny sú základom pre vznik koncových produktov pokročilej glykácie (AGEs) (obr. 2) a lipoperoxidácie (ALEs) (obr. 3).

Obrázok 2. Proces tvorby AGEs a jeho inhibícia karnozínom
Figure 2. AGEs production and their inhibition by carnosine



Legenda: Tvorbu AGEs iniciujú reakcie redukujúcich cukrov (napr. glukózy) s aminoskupinou proteínu za vzniku Schiffovej bázy. Oxidáciu Amadoriho produktu potom vznikajú AGEs. Tie môžu byť vytvorené aj oxidáciou samotnej glukózy vďaka vznikajúcim reaktívnym karbonylom. Karnozín tu pôsobí inhibične na oxidáciu Amadoriho produktu, deaktivuje RCS, znižuje koncentráciu glukózy alebo udržuje rovnováhu v reakcii vedúcej k vzniku imínu v prospech lizínu (upravené podľa 4).

Obrázok 3. Proces tvorby ALEs a jeho inhibícia karnozínom
Figure 3. ALEs production and its inhibition by carnosine



Legenda: ALEs sa môžu vytvárať pri peroxidácii membrán fosfolipídových refázov. Vznikajú reaktívne karbonyly (napr. glyoxal, malondialdehyd, hydroxynonenal a ď.). Ktoré potom reagujú s prítomným proteínom. Karnozín tu pôsobí inhibične na samotnú oxidáciu, deaktivuje a štiepi RCS a reakciu s karbonylovanými proteíni zaberauje poškodeniu bunky. (Upravené podľa 4)

Karnozín a jeho analógy majú schopnosť zabráňovať ich tvorbe. Štúdia Meniniho a spol. sa zamerala na potvrdenie ochranného efektu D-CAR-oktylesteru (DCO) pri ateroskleróze a renálnom poškodení vyvolanom experimentálnym diabetes mellitom myší a vplyvom na ochranu ciev. Výsledky nazaj zistili ochranný charakter DCO pri poruche ciev a obličiek. Navyše bola znížená aj úroveň markerov zápalového a oxidačného stresu a počet apoptických buniek(12). V patogenéze aterosklerózy či renálnych chorôb sú zahrnuté aj ALEs. Nasledujúca štúdia sledovala vplyv D-CAR na poškodenie buniek vyvolané hydroxynonenalom (HNE). Autori *in vitro* pozorovali, že D-CAR potlačil negatívny účinok HNE na bunky ciev hladkého svalstva. *In vivo* výsledky zistili, že liečené myši mali na ústupe poškodenia obličiek, došlo k redukcii cirkulujúcich a tkanivových ALEs, ako aj samotného oxidačného a karbonylového stresu (13).

Karnozín a oxidačný stres. Karnozín má zjavné antioxidačné účinky. Oxidačný stres je úzko spojený napr. so starnutím. Autori skúmali efekt CAR a CAR + vitamínu E na semenníky starnúcich potkanov, ktoré majú pomerne slabý antioxidačný potenciál. Podanie oboch látok súčasne bolo vhodnou kombináciou na potlačenie stresu a posilnenie antioxidačného systému (1).

Zhang a spol. pozorovali pozitívny vplyv CAR pri liečbe mikrovaskulárnych endotelových dysfunkcií vyvolaných oxidačným stresom. Navyše výsledky naznačili, že mechanizmus, ktorým CAR chránil bunky, bol sprostredkovaný cez histamínové receptory H1 a H2 (26). V ďalšej práci autorí indukovali oxidačný stres u potkanov, čo sa prejavilo zvýšením peroxidácie lipidov, znížením tkanivových antioxidačných enzymov, znížením telesnej hmotnosti a patologickými zmenami v tkanive obličiek. Podanie CAR redukovalo všetky uvedené zmeny (16).

Aj vplyv CAR na **oxid dusnatý** (NO), jeho metabolismus a aktivitu opisujú viaceré štúdie. Napríklad Nicoletti a spol. zistili, že CAR prispieva k ochrane pred bunkovou smrťou vyvolanou NO v kultúrach potkaních astrogliových buniek počas simulácie neurotoxickej prozápalových podmienok. Zistila sa súvislosť medzi ochranou a vychytávaním NO radikálov karnozínom. Viacerými technikami molekulovej biológie sa potvrdila priama interakcia CAR s oxidom dusnatým (15).

Vzťah karnozínu k rôznym chorobám

Neurologické poškodenia. Predpokladá sa pozitívny vplyv CAR, napr. na Alzheimerovu či Parkinsonovu chorobu. Ochrana pri Alzheimerovej chorobe je zrejme sprostredkovaná vďaka chelátovéj aktivite karnozínu. Katióny Zn^{2+} totiž môžu indukovať agregáciu neurotoxičného β -amyloidu, a teda aj bunkovú toxicitu (4). Corona a spol. zistili, že podanie L-CAR pri myšom modeli Alzheimerovej choroby spôsobilo výrazný pokles v hromadení β -amyloidu v hipokampe, zvrátilo prejavy Alzheimerovej choroby a poškodenie mitochondrií vyvolané starnutím (6). Štúdia zameraná na pacientov

s Parkinsonovou chorobou zasa zistila, že CAR podávaný v strave signifikantne zlepšil viacero neurologických symptómov (3). Značný potenciál L-CAR sa ukazuje aj v súvislosti so zlepšením neurologických funkcií pri autisme. Chez a spol. vo svojej štúdii z roku 2002 preukázali, že osemťročné podávanie 800 mg L-CAR denne u 31 detí s autistickým spektrom poškodení malo na pacientov pozitívny vplyv. Po tejto liečbe bolo u detí dokázané zlepšenie v oblasti správania, socializácie ale i komunikačných schopností (5).

Ischemické stavby, reperfúzia (I/R). Dôvodom, prečo bol CAR v súvislosti s týmito poškodeniami testovaný, sú jeho antioxidačné vlastnosti. Aktivita CAR by mala byť založená na aktivácii histamínového receptoru H3 a následne inhibícii nervovej aktivity renálneho sympatika (4). Renoprotektívny účinok L-CAR pri akútnej zlyhaní obličiek vplyvom I/R testovali Kurata a spol. Karnozín podaný ischemickým potkanom potlačil aktivitu renálneho sympatika a znížil poškodenie obličiek po reperfúzii. Použitý antagonist receptoru H3 eliminoval opísaný ochranný efekt L-karnozínu (11). V modeli mŕtvice u potkanov zasa podanie CAR výrazne znížilo rozsah infarktu. Okrem toho sa zvýšila expresia superoxiddismutázy a znížila sa produkcia reaktívnych kyslíkových druhov (17).

Diabetes mellitus a komplikácie s ním súvisiace. Ochranná funkcia CAR sa predpokladá na základe jeho schopnosti ovplyvňovať glykémiu a zlepšovať komplikácie diabetu. Karnozín znížovaním aktivity sympatikových nervov a potencovaním parasympatikových spôsobuje zvýšenie sekrécie inzulínu a zníženie hodnôt glukagónu z pankreasu, a tak navodí hypoglykémiu (14). V práci Yay a spol. skúmali efekt CAR na indukované renálne poškodenie u diabetických potkanov. Diabetická oblička mala degenerované glomeruly, hrubšiu bazálnu membránu a akumuláciu glykogénu v tubuloch. Karnozínová liečba zabránila morfológickej zmenám a okrem toho mierne znížila aj oxidačné poškodenie (25). Efekt CAR sa potvrdil aj v ďalšej štúdii, kde pri diabetickej nefropatii liečba s CAR významne znížila tvorbu šedého zákalu. Karnozín okrem toho inhiboval agregáciu α -krystalínu, ktorý je veľmi dôležitý pre udržanie transparentnosti šošovky pri prevencii zákalu (18).

Nádorové choroby. Predpoklad o antitumorových vlastnostiach CAR je založený na jeho schopnosti odčerpávať medziprodukty glykolýzy, a tým znížovať tvorbu ATP (4). V nasledujúcej štúdii autorí testovali efekt CAR na proliferáciu buniek nádoru žalúdku a ich viabilitu. Liečba sice neindukovala apoptózu ani nekrózu, ale znížila proliferáčnu kapacitu. Karnozín ďalej výrazne znížil aj hodnoty mitochondriovej respirácie i maximálnu spotrebu kyslíka (20). Je známe, že niektoré antioxidanty sú schopné potlačiť vývoj nádoru inhibíciou HIF-1 α . Lovine a spol. zistili, že L-CAR redukoval hodnoty tohto proteínu tým, že narúšal jeho stabilitu a znížoval transkripciu aktivitu génu. Karnozín bol navyše zahrnutý aj v ubikvitín-proteazómovom komplexe zodpovednom za degradáciu HIF-1 α (9). Nedávna štúdia Ditte a spol. naznačila interakciu CAR s karbonickou anhydrázou IX.

Táto interakcia viedla ku konformačným zmenám anhydrázy, narúšala jej funkciu a zhoršovala tvorbu metabolomu (7). Podrobnejší prehľad uvedených štúdií je v **tabuľke 1**.

Karnozinázy

Za degradáciu CAR zodpovedá karnozináza (CN), aminoacylhistidínová dipeptidáza. Sú známe dve izofory; **CN1** (ľudská sérová karnozináza), ktorá je exprimovaná v mozgu, pečeni, sére, obličkových glomeru-loch a jej hlavnými substrátmi pre hydrolyzu sú CAR, ANS, HCAR. Druhou karnozinázou je **CN2** (ľudská tkanivová karnozináza), ktorá je okrem séra a cerebro-spinalnej tekutiny v sadeprítomná a jej substrátmi sú ANS, rôzne iné dipeptidy a CAR len pri pH 9,5. Roku 2003 sa našli 2 gény kódujúce ľudskú sérovú a tkanivovú karnozinázu (22).

Zmeny v koncentrácií CN1 sú spojené s rôznymi patologickými stavmi. Znižená aktivita CNDP1 sa pozorovala napr. pri neurologických chorobách, ako Parkinsonova choroba, mnohopočetná skleróza, mozgovocievne príhody (24). Zvýšené koncentrácie CN1 sa našli najmä u starnúcich jedincov. Janssen a spol. poskytli dôkaz o genetickom prepojení medzi CN1 a dia-betickou nefropatiou. Pacienti homozygotní pre opakovania 5-leucínu v géne CNDP1 mali zniženú prevalenciu diabetickej nefropatie. Dôvodom je zrejme to, že opakovania alel zhoršujú sekréciu CN1, a to súvisí so stabilitou CAR v cirkulácii (10). K zriedkavým dedičným ochoreniam spojeným s neschopnosťou hydrolyzovať CAR alebo HCAR patria sérová karnozinázová deficiencia a homokarnozinóza.

Záver a perspektívy

Tabuľka 1. Podrobnejší prehľad jednotlivých klinických štúdií citovaných v texte
Table 1. A more detailed overview of the individual clinical study cited in this article

	Testované skupiny	Podaná látka	Výsledok	Ref.
Alzheimerova choroba	1 m. 3xTg-AD myši (n = 9); kontrola 3xTg-AD myši (n = 13); kontrola PS1-KI myši (n = 11)	L-CAR (10 mmol/L) podávaný 10 – 13 m. vo vode	↓ v hromadení β-amyloïdu v hipokampe; bez efektu na tau patologiu	(6)
Ischémia/reperfúzia	10 t. Sprague-Dawley potkany s ARF v dôsledku I/R; sham-kontrola a kontrola liečená s 0,9% NaCl	L-CAR (1,5 a 5 pmol/potkan) i.c.v. podaný 2 týž. po uninefrekto-mii	Zabránenie vzniku obličkových poškodení vplyvom I/R	(11)
Mŕtvica	Potkany s podaným CAR (n = 5); kontrolná skupina s podaným 0,9% NaCl (n = 5)	CAR (100, 250, 500 mg/mL) i.p. podaný v 0,9% NaCl 30 min. pred indukciami mŕtvice	Neuroprotektívny účinok	(17)
Renálne poškodenia pri diabetes mellitus	Kontrolná skupina; skupina liečená s CAR; skupina s diabetes mellitus a neliečená; skupina s diabetes mellitus a liečená s CAR (každá n = 8)	CAR podaný po indukovanom poškodení (indukcia pomocou STZ)	↓ oxidačného stresu a obličkových poškodení pri diabetes mellitus	(25)
Šedý zákal pri diabetes mellitus	Sprague-Dawley potkany s diabetes mellitus (indukovaný cez STZ) liečená s CAR (n = 13); skupina s diabetes neliečená (n = 13); kontrola bez podaného STZ (n = 10)	4 týž. po podaní STZ robená uninefrekto-mia potom počas 24 týž. podávaný CAR (1 g/kg) vo vode	↓ glykozúria a viaceré krvné parametre, ↓ tvorba šedého zákalu	(18)
Nádory	Ľudské bunkové línie z nádoru žalúdku (SGC-7901); ľudské bunkové línie hepatocelulárneho karcinómu (HepG2); potkanie gliomové bunkové línie (C6)	CAR účinný v koncentrácií 5 a 20 mM	pôsobenie CAR po 48 h redukova- lo aktivitu a viabilnosť buniek (vzhľadom na použitú koncentráciu: 73,5 – 45,9% kontroly)	(20)

m. – mesiac, týž. – týždeň, ARF – akútne obličkové zlyhanie, i.c.v. – intracerebroventrikulárne podanie, i.v. – intravenózne podanie, i.p. – intraperitoneálne podanie, STZ – streptozotocín

Karnozín je veľmi sľubnou terapeutickou molekulou. Pre udržanie jeho priaznivého pôsobenia v organizme by však bolo vhodné zachovávať jeho aktivitu čo najdlhšie. To znamená napr. spomaľovať jeho degradáciu karnozinázou. Určite má preto veľký význam podrobne charakterizať a identifikovať tento enzym, príp. aj ďalšie zapojené do metabolizmu karnozínu. Príprava rôznych knock-out modelov alebo nadexprimovanie uvedených enzýmov by mohli pomôcť pochopiť ďalšie fyziologické úlohy karnozínu. Okrem toho by sa karnozináza v budúcnosti dala využiť aj ako potenciálny biomarker v mozgovo-miechovej tekutine, a tak by mohla prispievať k skorému odhaľovaniu ochorení, ako Alzheimerova choroba, demencia, diabetes či dokonca nádorové prejavy.

Poděkování

Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre dopytovo-orientovaný projekt: Univerzitný vedecký park Univerzity Komenského v Bratislavě, ITMS 26240220086 spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja. Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku/Projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ.

Literatúra

- AYDIN, A.F., ÇOBAN, J., DOĞAN-EKİCI, I., et al.: Carnosine and vitamin E – a promising pair in the combat against testicular oxidative stress in aged rats. *Andrologia*, 2014, Epub <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557643>.
- BELLIA, F., VECCHIO, G., RIZZARELLI, E.: Carnosinases, their substrates and diseases. *Molecules*, 19, 2014, č. 2, s. 2299–2329.
- BOLDYREV, A., FEDOROVÁ, T., STEPANOVA, M. et al.: Carnosine [corrected] increases efficiency of DOPA therapy of Parkinson's disease: A pilot study. *Rejuvenation Res*, 11, 2008, č. 4, s. 821–827.
- BOLDYREV, A.A., ALDINI, G., DERAVE, W.: Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*, 93, 2013, č. 4, s. 1803–1845.

5. CHEZ, M.G., BUCHANAN, C.P., AIMONOVITCH, M.C., et al.: Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol*, 17, 2002, č. 11, s. 833-837.
6. CORONA, C., FRAZZINI, V., SILVESTRI, E., et al.: Effects of dietary supplementation of carnosine on mitochondrial dysfunction, amyloid pathology, and cognitive deficits in 3xTg-AD mice. *PLoS One*, 6, 2011, č. 3, s. e17971.
7. DITTE, Z., DITTE, P., LABUDOVA, M., SIMKO, V., IULIANO, F., ZATOVICOVA, M., CSADEROVA, L., PASTOREKOVÁ, S., PASTOREK, J.: Carnosine inhibits carbonic anhydrase IX-mediated extracellular acidosis and suppresses growth of HeLa tumor xenografts. *BMC Cancer*, 14, 2014, č. 1, s. 358-370.
8. DROZAK, J., VEIGA-DA-CUNHA, M., VERTOMMEN, D., et al.: Molecular identification of carnosine synthase as ATP-grasp domain-containing protein 1 (ATPGD1). *J Biol Chem*, 285, 2010, č. 13, s. 9346-9356.
9. IOVINE, B., OLIVIERO, G., GAROFALO, M., et al.: The anti-proliferative effect of L-carnosine correlates with a decreased expression of hypoxia inducible factor 1 alpha in human colon cancer cells. *PLoS One*, 9, 2014, č. 5, s. e96755.
10. JANSSEN, B., HOHENADEL, D., BRINKKOETTER, P., et al.: Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: Association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. *Diabetes*, 54, 2005, č. 8, s. 2320-2327.
- 10a. KAJABA, I., KUČERA, M., MONGIELLOVÁ, V., RACLAVSKÝ, S., MIŠLANOVÁ, C.: Pohľad na význam vybraných doplnkov výživy – poznatky o benefitnej úlohe karnozínu a koenzýmu Q10. *Lek Obzor*, 62, 2013, č. 1, s. 30 - 36.
11. KURATA, H., FUJII, T., TSUTSUI, H., et al.: Renoprotective effects of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 319, 2006, č. 2, s. 640-647.
12. MENINI, S., IACOBINI, C., RICCI, C., et al.: Protection from diabetes-induced atherosclerosis and renal disease by D-carnosine-octylester: effects of early vs late inhibition of advanced glycation end-products in Apoe-null mice. *Diabetologia*, 58, 2015, č. 4, s. 845-853.
13. MENINI, S., IACOBINI, C., RICCI, C., et al.: D-carnosine octylester attenuates atherosclerosis and renal disease in ApoE null mice fed a Western diet through reduction of carbonyl stress and inflammation. *Br J Pharmacol*, 166, 2012, č. 4, s. 1344-1356.
14. NAGAI, K., NIIZIMA, A., YAMANO, T., et al.: Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228, 2003, č. 10, s. 1138-1145.
15. NICOLETTI, V.G., SANTORO, A.M., GRASSO, G., et al.: Carnosine interaction with nitric oxide and astroglial cell protection. *J Neurosci Res*, 85, 2007, č. 10, s. 2239-2245.
16. NOORI, S., MAHBOOB, T.: Antioxidant effect of carnosine pretreatment on cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. *Indian J Clin Biochem*, 25, 2010, č. 1, s. 86-91.
17. PARK, H.S., HAN, K.H., SHIN, J.A. et al.: The neuroprotective effects of carnosine in early stage of focal ischemia rodent model. *J Korean Neurosurg Soc*, 55, 2014, č. 3, s. 125-130.
18. PETERS, V., RIEDL, E., BRAUNAGEL, M., et al.: Carnosine treatment in combination with ACE inhibition in diabetic rats. *Regul Pept*, 194-195, 2014, s. 36-40.
19. SAKAE, K., AGATA, T., KAMIDE, R., et al.: Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutr Clin Pract*, 28, 2013, č. 5, s. 609-616.
20. SHEN, Y., YANG, J., LI, J., et al.: Carnosine inhibits the proliferation of human gastric cancer SGC-7901 cells through both of the mitochondrial respiration and glycolysis pathways. *PLoS One*, 9, 2014, č. 8, s. e104632.
21. TALLON, M.J., HARRIS, R.C., MAFFULLI, N., et al.: Carnosine, taurine and enzyme activities of human skeletal muscle fibres from elderly subjects with osteoarthritis and young moderately active subjects. *Biogerontology*, 8, 2007, č. 2, s. 129-137.
22. TEUFEL, M., SAUDEK, V., LEDIG, J.P., et al.: Sequence identification and characterization of human carnosinase and a closely related non-specific dipeptidase. *J Biol Chem*, 278, 2003, č. 8, s. 6521-6531.
23. VISTOLI, G., ORIOLI, M., PEDRETTI, A., et al.: Design, synthesis, and evaluation of carnosine derivatives as selective and efficient sequestering agents of cytotoxic reactive carbonyl species. *Chem Med Chem*, 4, 2009, č. 6, s. 967-975.
24. WASIF, W.S., SHERWOOD, R.A., AMIR, A., et al.: Serum carnosinase activities in central nervous system disorders. *Clin Chim Acta*, 225, 1994, č. 1, s. 57-64.
25. YAY, A., AKKUŞ, D., YAPISLAR, H., et al.: Antioxidant effect of carnosine treatment on renal oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biotech Histochem*, 89, 2014, č. 8, s. 552-557.
26. ZHANG, L., YAO, K., FAN, Y., et al.: Carnosine protects brain microvascular endothelial cells against rotenone-induced oxidative stress injury through histamine H1 and H2 receptors in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39, 2012, č. 12, s. 1019-1025.

Do redakcie došlo: 24.3.2015.

Adresa autora:

RNDr. Jana Bellová, PhD.
Lekárska Fakulta, Univerzita Komenského v Bratislavе
814 99 Bratislava 1
Šafárikovo nám. 6
e-mail: gajdosova7@gmail.com, upv@uniba.sk